

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA



TESIS DOCTORAL

**Metabolismo óseo en trasplantados hepáticos con baja
masa ósea:
efectos del tratamiento con bisfosfonatos sobre los
marcadores del remodelado y la densidad mineral ósea**

TESIS DOCTORAL

MEMORIA PARA OPTAR AL GRADO DE DOCTOR

PRESENTADA POR

Sonsoles Guadalix Iglesias

Directores:

Federico Hawkins Carranza
Guillermo Martínez Díaz-Guerra

Madrid, 2010

ISBN: 978-84-693-7751-2

© Sonsoles Guadalix Iglesias, 2010

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA



**METABOLISMO ÓSEO EN TRASPLANTADOS
HEPÁTICOS CON BAJA MASA ÓSEA. EFECTOS DEL
TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS SOBRE LOS
MARCADORES DEL REMODELADO Y
LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA**

TESIS DOCTORAL

Sonsoles Guadalix Iglesias

2009

UNIVERSIDAD COMPLUTENSE DE MADRID

FACULTAD DE MEDICINA

DEPARTAMENTO DE MEDICINA

**METABOLISMO ÓSEO EN TRASPLANTADOS
HEPÁTICOS CON BAJA MASA ÓSEA. EFECTOS DEL
TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS SOBRE LOS
MARCADORES DEL REMODELADO Y
LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA**



TESIS DOCTORAL

Sonsoles Guadalix Iglesias

Directores:

Prof. Federico Hawkins Carranza

Prof. Guillermo Martínez Díaz-Guerra

COMISIÓN DE DOCTORADO DEL DEPARTAMENTO DE MEDICINA I
DE LA UCM

A la vista de la información existente sobre el trabajo realizado por

D^a. Sonsoles Guadalix Iglesias

Titulado: “METABOLISMO ÓSEO EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS CON BAJA MASA ÓSEA. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS SOBRE LOS MARCADORES DEL REMODELADO Y LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA”

La Comisión responsable del Doctorado en el Departamento de Medicina considera que se trata de un trabajo de investigación clínica original de su autor, que se ajusta a las NORMAS DE CALIDAD APROBADAS POR ESTE DEPARTAMENTO PARA LA ELABORACIÓN DE LAS TESIS DOCTORALES (cuya copia se adjunta) y cumple los requisitos metodológicos científicos necesarios para su admisión al trámite de lectura como tesis doctoral.

Lo que firmo en Madrid, a 6 de noviembre de 2009



Secretario
Departamento de Medicina

P.O.

Prof. D. Luis Collado Yurrita

Director Dpto. Medicina

INFORME DE LOS DIRECTORES DE LA TESIS

D. FEDERICO HAWKINS CARRANZA, Catedrático de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe del Servicio de Endocrinología y Nutrición del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid, y

D. GUILLERMO MARTÍNEZ DÍAZ-GUERRA, Profesor Asociado de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid y Jefe de Sección del Servicio de Endocrinología del Hospital Universitario 12 de Octubre de Madrid,

CERTIFICAN:

Que la Tesis doctoral "METABOLISMO ÓSEO EN TRASPLANTADOS HEPÁTICOS CON BAJA MASA ÓSEA. EFECTOS DEL TRATAMIENTO CON BISFOSFONATOS SOBRE LOS MARCADORES DEL REMODELADO Y LA DENSIDAD MINERAL ÓSEA", ha sido realizada por Dña. Sonsoles Guadalix Iglesias, bajo nuestra dirección y supervisión, reuniendo los requisitos de interés y calidad científica exigidos para proceder a su lectura en la Facultad de Medicina de la Universidad Complutense de Madrid.

Los Directores de la Tesis

Fdo. Prof. Federico Hawkins

DNI 50301146

Fdo. Prof. Guillermo Martínez

DNI 07227498

A Enrique y a la pequeña María, gracias por existir y por hacerme feliz cada día.

A mis padres, por habérmelo dado todo.

A mi hermana, por caminar siempre juntas.

AGRADECIMIENTOS

Al Prof. Federico Hawkins, Jefe de Servicio de Endocrinología del H. U. Doce de Octubre y al Dr. Guillermo Martínez Díaz-Guerra, Jefe de Sección de la Unidad de metabolismo óseo por haberme guiado y acompañado en este recorrido.

A Jorge, por apostar siempre por mí y por tu incondicional y siempre gratuita ayuda.

A Miren y a Belén, por el regalo de vuestra amistad y vuestro buen hacer.

A la Dra. Carmela Vargas del Servicio de Bioquímica, a Dña. Delfina Puente, D.U.E. de la Unidad de Metabolismo Oseo, y al Servicio de Trasplante Hepático, muy especialmente a Alicia, Inma, Esther, Pilar y Marisol, gracias por vuestro cariño y profesionalidad.

A Ana, por tu generosidad y por estar siempre ahí.

A Fernando y María Victoria, por habernos transmitido el verdadero espíritu universitario y el gusto por la belleza.

A todas y cada una de las personas (muchas) que de alguna manera habéis hecho posible la realización de este estudio.

A los pacientes, a quienes va dedicado este trabajo, con la esperanza de que de alguna forma sea beneficioso para ellos.

«Felix qui potuit rerum cognoscere causa »¹

¹*Feliz el hombre que está capacitado para descubrir las causas de las cosas.
(Tomado de "las Geórgicas" de Publio Virgilio Marón, libro II, verso 490)*

INDICE

I.	INTRODUCCIÓN	1
I.1	Fisiología y anatomía óseas.....	1
I.1.1	El esqueleto.....	1
I.1.2	Células óseas.....	2
I.1.3	Remodelado óseo. Osteoclastos y osteoblastos.	4
I.1.4	Mecanismos de pérdida de masa ósea	6
I.1.5	Matriz ósea extracelular	7
I.1.6	Mineralización de la matriz ósea	7
I.1.7	Determinantes de la resistencia ósea	7
I.2	Osteoporosis.....	8
I.2.1	Definición	8
I.2.2	Evaluación diagnóstica	9
I.2.3	Factores de Riesgo de Fracturas	11
I.2.4	Cribado de osteoporosis	11
I.2.5	Intervenciones farmacológicas	12
I.2.5.1	Calcio y Vitamina D	12
I.2.5.2	Fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis.....	13
I.2.5.2.1	Bisfosfonatos	13
I.3	Marcadores de remodelado óseo.....	19
I.3.1	Propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP)	19
I.3.2	β -crosslaps (β -CTX).....	20
I.3.3	Desoxipiridinolina (D-pyr).....	20
I.3.4	OPG y RANK	20
I.3.5	Aplicabilidad clínica de los marcadores.....	22
I.3.5.1	Predicción de la pérdida ósea.	22
I.3.5.2	Predicción de la respuesta al tratamiento.	22
I.3.5.3	Predicción del riesgo de fractura.	22
I.3.5.4	Interpretación de los resultados y limitaciones de los marcadores.	23
I.4	Osteodistrofia hepática.....	23
I.4.1	Patología ósea pretrasplante	23
I.4.2	Osteoporosis postrasplante.....	24
I.4.2.1	Fisiopatología de la pérdida de hueso después del trasplante.	25
I.4.2.2	Rasgos clínicos y fracturas.	26
I.4.2.3	Factores que influyen en la pérdida de masa ósea asociada al trasplante	28
I.4.2.3.1	Glucocorticoides.....	28
I.4.2.3.2	Otros fármacos inmunosupresores	30
I.4.2.3.3	Hormonas sexuales y hueso.....	31
I.4.2.4	Evaluación de pacientes con riesgo de osteoporosis postrasplante	33
I.5	Vitamina D y hepatopatías.....	35
II.	OBJETIVOS.....	39
III.	MATERIAL Y MÉTODOS	41
III.1	Ámbito y sujetos del estudio	41
III.2	Criterios de inclusión y exclusión	41
III.3	Diseño del estudio	41
III.4	Recogida de datos	42
III.5	Métodos.....	44
III.5.1	Protocolo de visitas.....	44
III.5.2	Parámetros antropométricos	45
III.5.3	Variables analíticas	46
III.5.4	Medición de la masa ósea	48
III.5.5	Radiología de columna dorsolumbar	53
III.5.6	Tratamiento inmunosupresor	53
III.6	Determinación del tamaño muestral y análisis estadístico.....	54

IV. RESULTADOS.....	56
IV.1 Estudio transversal	56
IV.1.1 Variables antropométricas. Hepatopatía. Antecedentes personales...	56
IV.1.2 Variables analíticas	58
IV.1.3 Densidad mineral ósea	58
IV.1.4 Fracturas vertebrales prevalentes	63
IV.1.5 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo.....	64
IV.1.6 Hormonas sexuales	65
IV.1.7 Pacientes perdidos durante el estudio.....	66
IV.2 Estudio longitudinal	67
IV.2.1 Bioquímica elemental.....	67
IV.2.2 Densidad mineral ósea	69
IV.2.2.1 Por intención de tratamiento	69
IV.2.2.2 Por protocolo	78
IV.2.3 Fracturas vertebrales	85
IV.2.4 Periodos de hospitalización	88
IV.2.5 Tratamiento inmunosupresor	89
IV.2.6 Hormonas calciotropas	90
IV.2.7 Marcadores de remodelado óseo	95
IV.2.7.1 P1NP	95
IV.2.7.2 β -CTX.....	96
IV.2.7.3 D-pyr	100
IV.2.7.4 OPG	102
IV.2.7.5 RANKL.....	102
IV.2.8 Hormonas sexuales	103
IV.2.8.1 Varones	103
IV.2.8.2 Mujeres	105
IV.2.9 Fármacos que pueden interferir en el metabolismo óseo	108
IV.2.10 Efectos adversos	108
V. DISCUSIÓN	111
V.1 Caracterización de la población estudiada	111
V.2 Estudio bioquímica elemental	112
V.3 Densidad mineral ósea	113
V.3.1 Resumen de resultados de la evolución de la masa ósea postrasplante hepático	116
V.3.2 Tratamiento inmunosupresor	117
V.4 Fracturas vertebrales	117
V.5 Hormonas calciotropas	119
V.5.1 PTH.....	119
V.5.2 Calcidiol.....	119
V.6 Marcadores de remodelado óseo.....	121
V.6.1 P1NP, β -ctx y d-pyr	121
V.6.2 OPG y RANK-L	124
V.7 Hormonas sexuales.....	127
V.8 Fármacos que afectan el metabolismo óseo	129
VI. CONCLUSIONES.....	132
VII. BIBLIOGRAFIA	135

INTRODUCCIÓN

I. INTRODUCCIÓN

I.1 Fisiología y anatomía óseas

I.1.1 El esqueleto

El esqueleto desempeña varias funciones: soporte estructural, anclaje de la musculatura, protección de órganos vitales internos, mantenimiento de la homeostasis mineral y del equilibrio ácido-base, reservorio de factores de crecimiento y citocinas, así como aporte del ambiente necesario para la hematopoyesis en la médula ósea.

El hueso sufre un proceso continuo de remodelado durante la vida para adaptarse a cambios en las fuerzas biomecánicas, así como para eliminar el hueso antiguo y los microdaños y sustituirlo por hueso nuevo, estructuralmente más fuerte.

El esqueleto adulto humano se compone de un 80% de hueso cortical o compacto y de un 20% de hueso trabecular o esponjoso. Individualmente, cada hueso tiene una diferente proporción cortical y trabecular, así, las vértebras presentan un ratio cortical/trabecular de 25/75, la cabeza femoral 50/50 y la diáfisis radial 95/5 (1).

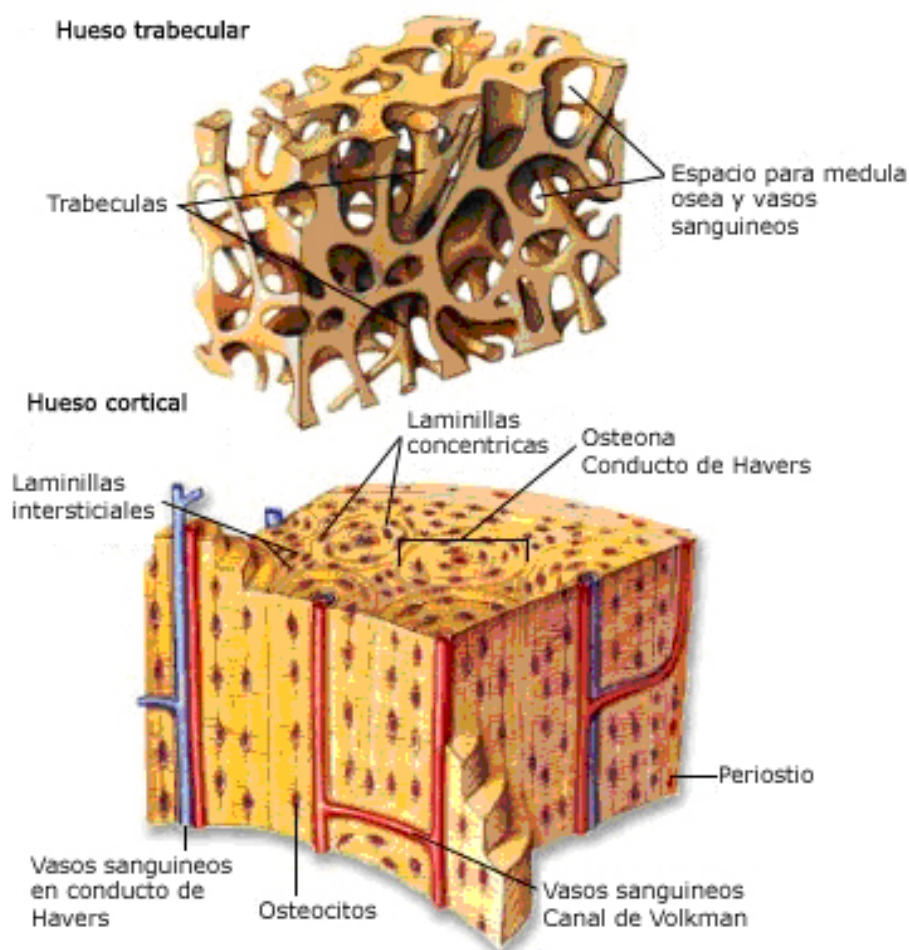
Desde un punto de vista histológico, el hueso es un tejido conjuntivo mineralizado que está estructurado en laminillas de matriz osteoide calcificada. La disposición de estas laminillas es la que determina que el hueso sea cortical o esponjoso. Ambos están formados por osteonas. Los huesos corticales se estructuran en conductos de Havers recubiertos de laminillas en disposición concéntrica donde se sitúan los osteocitos. Los huesos esponjosos o trabeculares están formados por laminillas óseas en forma de red o panal que delimitan cavidades en cuyo interior se encuentra la médula ósea (fig.1).

El hueso cortical es metabólicamente menos activo que el trabecular. Tiene una capa externa, el periostio y otra interna, el endostio. El periostio es importante para el crecimiento aposicional y la reparación de fracturas. La formación ósea excede la resorción a nivel del periostio, de modo que los huesos normalmente aumentan de diámetro con la edad. El endostio tiene un área de aproximadamente $0,5 \text{ m}^2$. Presenta mayor remodelado que el periostio, probablemente como resultado de sufrir una mayor tensión biomecánica o una mayor exposición a citocinas procedentes de la médula ósea adyacente. La resorción típicamente excede la formación del endostio, expandiéndose con la edad el espacio de la médula ósea.

Histológicamente, el periostio es un tejido fibroso conectivo que rodea la superficie cortical externa del hueso y se encuentra firmemente unido a ella por fibras de colágeno llamadas fibras de Sharpey. El endostio es una estructura membranosa que cubre la superficie interna del hueso cortical, del hueso trabecular y de los canales de los vasos sanguíneos del tejido óseo (canales de Volkman).

Bioquímicamente el hueso se caracteriza por una combinación de matriz orgánica (35%) y de elementos inorgánicos (65%). Los componentes orgánicos del hueso son las células óseas, y las proteínas de la matriz (2).

Fig 1. Hueso trabecular y hueso cortical.



I.1.2 Células óseas

Las células formadoras de hueso son las células osteoprogenitoras, los osteoblastos y los osteocitos. La génesis y activación de estas células está regulada por citocinas y factores de crecimiento, como el factor de crecimiento fibroblástico

(FGF), el factor de crecimiento derivado de las plaquetas (PDGF), el factor de crecimiento afín a la insulina, y el factor transformador de crecimiento β (TGF- β).

Las **células osteoprogenitoras** son células madre mesenquimales pluripotenciales situadas cerca de todas las superficies óseas. Bajo la acción de estímulos adecuados son capaces de dividirse y formar una descendencia que, al diferenciarse, da lugar a los osteoblastos.

Los **osteoblastos** se encuentran en la superficie del hueso. Sintetizan, transportan y organizan las proteínas de la matriz. Poseen receptores en su superficie con los que captan hormonas (PTH, vitamina D, estrógenos), citocinas, factores de crecimiento y proteínas de la matriz extracelular. También ponen en marcha el proceso de mineralización. Cuando los osteoblastos quedan rodeados de matriz, se les conoce como **osteocitos**.

Los **osteocitos** representan los osteoblastos diferenciados y funcionan en una red sincitial que contribuye a la estructura y metabolismo óseos. En el esqueleto adulto los osteocitos representan el 90-95% de todas las células óseas (frente al 4-6% representado por osteoblastos y 1-2% por osteoclastos) (3). Los osteocitos yacen dentro del hueso mineralizado, pero se comunican entre sí y con las células de la superficie ósea a través de una intrincada red de túneles labrados en la matriz, conocidos como canalículos. Las prolongaciones de los osteocitos atraviesan esos canalículos (4). Sus contactos mediante uniones de hendidura les permiten trasladar los sustratos y los potenciales de membrana (5).

La función principal del sincitio celular osteocito-osteoblasto es la mecanocepción. Los osteocitos transducen las señales de estrés (como la curvatura o el estiramiento del hueso) en actividad biológica (6).

El **osteoclasto** es la célula encargada de la reabsorción ósea y procede de las células de la serie monocito-macrófago (7). Existen dos citoquinas esenciales para la osteoclastogénesis: RANKL (ligando del receptor activador del factor nuclear NF- $\kappa\beta$) y M-CSF (factor estimulante de las colonias de macrófagos). Estas dos proteínas existen tanto unidas a membrana como en forma soluble. Son producidas por las células estromales de la médula ósea y por los osteoblastos. Bajo la influencia varias citocinas las células madre hematopoyéticas se diferencian hacia la línea monocito-macrófago expresando c-Fms y RANK, los receptores de M-CSF y RANKL respectivamente, llegando finalmente diferenciarse en osteoclastos.

RANKL, miembro de la superfamilia del factor de necrosis tumoral (TNF), es la citocina clave osteoclastogénica. La interacción entre RANKL y su receptor RANK estimula la diferenciación y actividad osteoclástica, aumentando la reabsorción. M-CSF contribuye a la proliferación, supervivencia y diferenciación de los precursores de los osteoclastos. Los efectos del RANKL tanto *in vivo*, como *in vitro* son inhibidos

por la osteoprotegerina (OPG), proteína circulante producida por los osteoblastos y pre-osteoblastos perteneciente a la superfamilia de los receptores de TNF. OPG actúa como un señuelo del receptor, evitando así la unión de RANKL soluble o RANKL a RANK, viéndose disminuida la diferenciación osteoclástica (8).

El osteoclasto maduro multinucleado (6 a 12 núcleos) se forma por fusión de precursores mononucleares circulantes y está íntimamente unido a la superficie del hueso. Cuando los osteoclastos comienzan a funcionar, se unen a las proteínas de adhesión de la matriz, y labran en el hueso las *lagunas de resorción* de forma festoneada, donde a menudo residen, llamadas *lagunas de Howship*. La parte de la membrana del osteoclasto situada sobre la superficie de resorción contiene numerosas expansiones vellosas, conocidas como *borde rizado*, que sirven para aumentar la superficie de la membrana.

I.1.3 Remodelado óseo. Osteoclastos y osteoblastos.

El remodelado es el proceso por el que el hueso se renueva para mantener la resistencia ósea y la homeostasis mineral. Implica la retirada de hueso antiguo y su sustitución por una matriz proteinácea sintetizada *de novo*, con posterior mineralización de la misma para formar el hueso nuevo. El proceso de remodelado empieza antes del nacimiento y continúa hasta la muerte. La unidad de remodelado óseo está formada por un grupo acoplado de osteoclastos y osteoblastos que secuencialmente realizan la resorción de hueso antiguo y la posterior formación de hueso nuevo.

El ciclo de remodelado consta de cuatro fases secuenciales: activación, resorción, reversión y formación (fig.2).

La **activación** implica el reclutamiento y activación de células mononucleares de la línea monocito-macrófago (precursores de osteoclastos) desde la circulación y la fusión de múltiples células mononucleadas para formar preosteoclastos multinucleados. Los preosteoclastos se unen a la matriz ósea vía interacciones entre los receptores de integrinas de las membranas celulares y los péptidos de la matriz ósea.

La **resorción** mediada por osteoclastos dura sólo 2-4 semanas de cada ciclo de remodelado. La formación de osteoclastos, su activación y el proceso de resorción se regulan por: el ratio entre el ligando del receptor activador del factor nuclear NF- κ B (RANKL) y la osteoprotegerina (OPG), las interleucinas IL-1 e IL-6, el factor estimulador de colonias monocito-macrófago (M-CSF), la paratohormona (PTH) y la 1,25-dihidroxitamina D entre otros. Especialmente críticas para la formación de osteoclastos son RANKL y M-CSF. Ambos se producen (bien en su forma "unidos a membrana celular" bien en su forma "soluble") en las células del

estroma de la médula ósea y en los osteoblastos. Durante la resorción, los osteoclastos liberan iones hidrógeno al espacio en proceso de remodelado, disminuyendo el pH hasta 4.5, disolviendo el componente mineral de la matriz ósea. Además, estos osteoclastos liberan fosfatasa ácida tartrato-resistente, catepsina K, metaloproteinasa 9, y gelatinasa desde los lisosomas citoplasmáticos que digieren la matriz orgánica, fundamentalmente compuesta de colágeno tipo I (7),(8).

Durante la fase de **reversión**, se produce un acoplamiento de señales entre el final de la resorción ósea y el inicio de la formación que aún no se conoce bien. Se cree que desempeñan papeles importantes factores derivados de la matriz ósea, tales como TGF- β , IGF-1, IGF-2, proteínas óseas morfogenéticas, PDGF o FGF. También parecen estar implicados en este proceso de reversión los propios osteoclastos y el gradiente de tensiones en las lagunas de resorción (9).

La fase de **formación** ósea tiene una duración aproximada de 4 a 6 meses. Los osteoblastos sintetizan una nueva matriz orgánica de colágeno y regulan su mineralización, transformándose después en osteocitos, con una extensa red canalicular que comunica con osteoblastos, otros osteocitos y células de la superficie. Esa red de osteocitos actúa como un sincitio funcional.

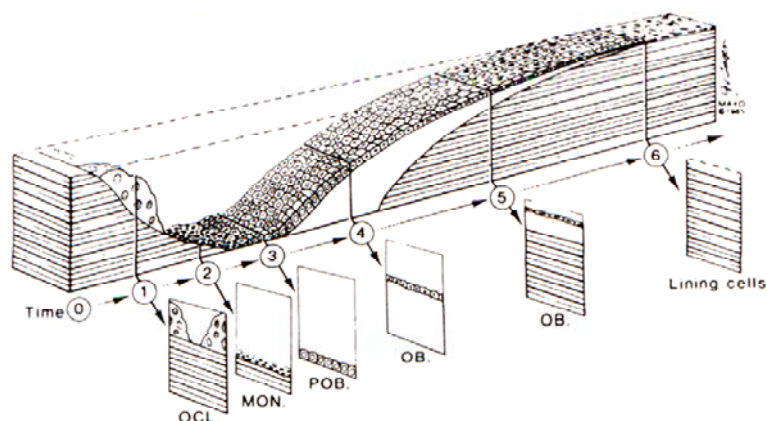
Las células madre pluripotenciales procedentes de varios tejidos (células madre mesenquimales de la médula ósea y células madre en sangre periférica con características similares a las halladas en la médula ósea), permiten el desarrollo de células osteoprogenitoras bajo las condiciones medioambientales adecuadas. La diferenciación de las células madre mesenquimales hacia la línea osteoblástica requiere la vía canónica Wnt/ β -catenina y las proteínas asociadas. El sistema Wnt es también importante en la condrogénesis y la hematopoyesis y puede actuar como estimulador o inhibidor en diferentes estadios de la diferenciación osteoblástica (10).

Los precursores de los osteoblastos cambian la forma desde los osteoprogenitores fusiformes hasta los osteoblastos diferenciados cuboideos cuando finaliza la proliferación de los preosteoblastos. Los preosteoblastos que se encuentran cerca de los osteoblastos funcionantes en las unidades de remodelado se reconocen por su expresión de fosfatasa alcalina. Los osteoblastos maduros que sintetizan la matriz ósea tienen grandes núcleos, grandes aparatos de Golgi y un extenso retículo endoplásmico. Estos osteoblastos liberan colágeno tipo I y otras proteínas de la matriz ósea.

El final de cada ciclo de remodelado óseo es la formación de una nueva osteona. El proceso de remodelado es esencialmente el mismo tanto en el hueso cortical como en el trabecular. El balance óseo es la diferencia entre el viejo hueso

reabsorbido y el nuevo hueso formado. Este balance en el periostio es ligeramente positivo, mientras que en el endostio y en el hueso trabecular es ligeramente negativo, lo que lleva a un adelgazamiento cortical y trabecular con la edad (11).

Fig 2. Fases del remodelado óseo.



0: activación; 1: resorción; 2: reversión; 3-4: formación; 5: mineralización; 6: reposo
OCL: osteoclastos; MON: cél mononucleares; POB: preosteoblastos; OB: osteoblastos

I.1.4 Mecanismos de pérdida de masa ósea

Hay dos mecanismos básicos de pérdida de hueso: aumento del *turnover* óseo y balance negativo del remodelado. El ***aumento en la frecuencia de activación*** consiste en un mayor número unidades de remodelado en un volumen de hueso dado y en un momento determinado y por tanto, un mayor número de cavidades de resorción no completadas. Todo ello resulta en pérdida de hueso y en una disminución de la resistencia ósea como resultado del debilitamiento y pérdida de conectividad de la estructura trabecular. El segundo mecanismo, un ***balance negativo en el remodelado*** se produce cuando la cantidad de hueso formado en una unidad de remodelado es menor que la de hueso eliminado. Puede deberse a un aumento de la cantidad de hueso reabsorbido, a una disminución en la cantidad de hueso formado o, con frecuencia, a una combinación de ambos.

La contribución de estos mecanismos a la pérdida de hueso se puede valorar por análisis histomorfométrico de biopsias óseas, mediante la técnica de marcaje con tetraciclina para medir las tasas de formación y la frecuencia de activación. (12).

I.1.5 Matriz ósea extracelular

La proteína ósea está formada por un 85-90% de proteínas de colágeno. El colágeno más abundante es el tipo I, con trazas de los tipos III y V y colágenos FACIT (*Fibril-Associated Collagens with Interrupted Triple Helices*). Los colágenos FACIT incluyen los tipos IX, XII, XIV, XIX, XX y XXI. Este grupo de colágenos sirven como puentes moleculares que son importantes para la organización y estabilidad de la matriz extracelular.

Las proteínas no colágenas representan del 10 al 15% de la proteína ósea total. Los osteoblastos sintetizan y secretan tanto proteínas colágenas como no colágenas. Estas últimas se dividen en varias categorías, incluyendo proteoglicanos, proteínas glicosiladas y proteínas γ carboxiladas (gla). El papel de cada una de estas proteínas aún no está bien esclarecido y muchas parecen tener múltiples funciones, incluyendo la regulación del depósito mineral en el hueso, el turnover y la regulación de la actividad de las células óseas (13).

I.1.6 Mineralización de la matriz ósea

El hueso está formado por un 50-70% de mineral, 20-40 % de matriz orgánica, 5-10% de agua y aproximadamente un 3% de lípidos. El contenido mineral del hueso es en su mayoría hidroxiapatita cálcica ($\text{Ca}_{10}(\text{PO}_4)_6(\text{OH})_2$). En este mineral se aloja el 99% del calcio, el 85% del fósforo y el 65% del sodio y el magnesio del cuerpo. El mineral óseo proporciona rigidez mecánica y fuerza para soportar la carga, mientras que la matriz orgánica aporta elasticidad y flexibilidad.

El proceso de mineralización es variable, pero normalmente hay un intervalo de 12 a 15 días entre la formación de la matriz y su mineralización. El hueso no mineralizado se llama *osteóide* (1), (13).

I.1.7 Determinantes de la resistencia ósea

Varios factores son responsables de la resistencia del hueso. Por una parte la masa ósea determina entre el 50 y el 70% de la resistencia. Por otra, la geometría del hueso y su composición también son importantes, así, huesos más largos son más fuertes que los más pequeños, incluso con similar densidad mineral ósea. Además, cuanto mayor es el radio del hueso implicado, mayor es su resistencia. Igualmente, la cantidad y proporción del hueso cortical y trabecular en un determinado punto del esqueleto afectan a resistencia ósea de modo independiente (1).

La composición del hueso puede verse afectada por osteomalacia, tratamiento con flúor o estados de hipermineralización. La microestructura ósea también ejerce su función. Un bajo turnover óseo lleva a la acumulación de

microfracturas mientras que un turnover elevado, con resorción mayor que la formación, es la principal causa de deterioro de la microarquitectura.

1.2 Osteoporosis

I.2.1 Definición

La osteoporosis es la enfermedad metabólica ósea más prevalente, afectando tanto a hombres como a mujeres. Por consenso, se define como una enfermedad esquelética caracterizada por resistencia ósea disminuida que predispone a un riesgo aumentado de fracturas (fig. 3 y 4). La resistencia ósea integra los conceptos de densidad y calidad ósea. La densidad ósea se expresa en gramos de mineral por área o volumen, y viene determinada por el pico de masa ósea alcanzado por un individuo y por la masa ósea perdida. La calidad ósea hace referencia a la arquitectura, recambio, acumulo de lesiones (micro fracturas) y mineralización. La osteoporosis tiene implicaciones de salud pública debido a la mortalidad, morbilidad y costes del tratamiento médico asociado a las fracturas osteoporóticas (14). Se estima que la incidencia de fractura vertebral morfométrica en los países del sur de Europa oscila entre 3,6/1000 habitantes/año en varones y 10,2/1000 habitantes/año en mujeres (15). Con respecto a la fractura de cadera se estima que su incidencia en nuestro país es de 4,17/1000 habitantes/año en varones y 9,13/1000 habitantes/año en mujeres (16).

La osteoporosis se clasifica en primaria y secundaria. La *osteoporosis primaria* no tiene factores causales, excepto la menopausia (osteoporosis posmenopáusica o tipo I de Riggs) y el envejecimiento (osteoporosis senil o tipo II de Riggs). Este tipo de osteoporosis obedece a procesos fisiológicos normales que llevan a una condición de fragilidad ósea, con el consiguiente riesgo de fractura. En la osteoporosis primaria, la tasa de activación de las unidades de remodelado óseo es normal, pero el relleno de los espacios de resorción es incompleto. La *osteoporosis secundaria* es la pérdida de hueso causada por una variedad de patologías crónicas, tratamientos y déficits nutricionales.

Fig 3. Hueso normal.

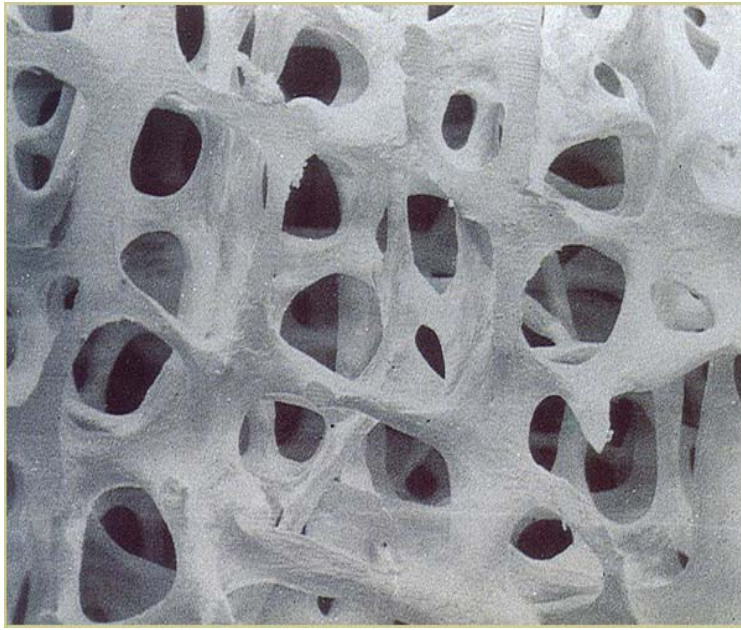
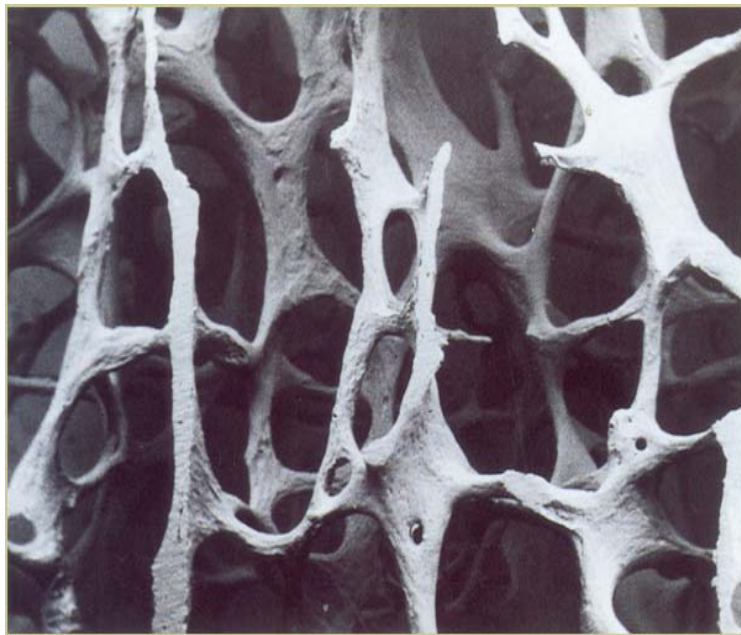


Fig 4. Hueso osteoporótico.



I.2.2 Evaluación diagnóstica

En todo paciente con sospecha clínica de osteoporosis se debe realizar anamnesis, exploración física y una serie de pruebas complementarias, orientadas a identificar posibles procesos subyacentes determinantes de formas secundarias de la enfermedad. El patrón oro para el diagnóstico de osteoporosis es la densitometría ósea. El término densitometría ósea engloba aquellas pruebas no invasivas que miden la densidad mineral ósea (DMO) en diferentes regiones del esqueleto mediante distintas técnicas. Entre las tecnologías disponibles, la DXA

(absorciometría radiológica de doble energía), es el procedimiento óptimo, validado como predictor del riesgo de fractura. Las zonas de medición más habituales son la columna lumbar y el cuello del fémur. Otras técnicas de medición de la densidad ósea como ultrasonidos, tomografía axial computarizada o radiología digitalizada han obtenido valores predictivos similares del riesgo de fractura si bien su uso está más limitado por razones técnicas, peor reproducibilidad o menor experiencia clínica. Por cada desviación estándar de descenso en la densidad ósea, el riesgo relativo asociado de fractura aumenta entre 1,3 y 3,9.

Los marcadores bioquímicos de remodelado óseo, especialmente los de resorción, en pacientes ancianos, se asocian a un incremento del riesgo relativo de fractura entre 1,39 y 2,3.

La información aportada por las densitometrías habitualmente se interpreta según el índice T (T-score). La T-score es el número de desviaciones estándar que la medición de DMO de un sujeto difiere de la densidad ósea media en un grupo poblacional de adultos jóvenes del mismo sexo ("pico" de DMO). Otra forma de mostrar los resultados es el índice Z (Z-score), que se obtiene al comparar la DMO con valores de referencia de sujetos de la misma edad y sexo. La Organización Mundial de la Salud estableció que el diagnóstico de osteoporosis basado en la DMO se haga cuando el paciente presente un valor de índice T en columna lumbar o fémur proximal inferior a -2,5 desviaciones estándar (SD). Se considera osteopenia los valores de índice T comprendidos entre -1 y -2,5 SD y normalidad valores de T superiores a -1 SD. Por otra parte el concepto de osteoporosis severa o establecida se refiere a T-score inferior a -2,5 y fracturas por fragilidad. Estos criterios se han establecido para mujeres caucásicas posmenopáusicas. Algunas guías de práctica clínica recomiendan utilizar el índice Z (Z-score) con fines diagnósticos para la determinación de la DMO en mujeres premenopáusicas. En los hombres, el gradiente de riesgo de fractura osteoporótica es similar al de las mujeres posmenopáusicas por lo que se pueden utilizar los mismos criterios para estratificar a la población masculina, utilizando como referencia el valor de la DMO en la población joven masculina.

El intervalo de seguimiento debe establecerse en base al estado del paciente y teniendo en cuenta que el cambio esperado iguale o exceda el cambio mínimo significativo que el sistema de medición sea capaz de detectar. En circunstancias excepcionales, como el trasplante, se recomienda realizar DXA cada 6-12 meses (17).

I.2.3 Factores de Riesgo de Fracturas

Aunque la masa ósea es un factor importante a la hora de considerar el riesgo de fractura osteoporótica, se han identificado varios factores clínicos que contribuyen al riesgo de fractura independientemente de la DMO (tabla 1). El uso de estos factores de riesgo junto con la DMO mejora la sensibilidad de predicción de fractura (18).

También se están estudiando activamente los factores genéticos asociados al riesgo de fractura. Existen varios polimorfismos genéticos asociados de forma moderada a valores disminuidos de DMO (17).

Tabla 1. Factores de riesgo de fractura osteoporótica. Modificado de (18).

Factores de riesgo empleados en la valoración de la probabilidad de fractura
Edad avanzada
Sexo femenino
Bajo peso
Fractura por fragilidad previa (cadera, muñeca y vertebral –incluyendo morfométrica–)
Historia familiar de fractura de cadera
Tratamiento esteroideo ($\geq 7,5$ mg prednisona/día durante más de 3 meses)
Tabaquismo
Ingesta de alcohol ≥ 3 unidades/día (> 30 g/d)
Artritis reumatoide
Otras causas de osteoporosis secundaria: (hipogonadismo, menopausia precoz, enfermedad inflamatoria intestinal, inmovilidad prolongada, trasplante de órganos, diabetes mellitus tipo 1, hipertiroidismo)

I.2.4 Cribado de osteoporosis

La estrategia más recomendable, como se recoge en la guía de práctica clínica de la SEIOMM (17) o la guía Europea (19), es la búsqueda selectiva de casos en base a los principales factores de riesgo clínicos, de tal forma que a mayor número de factores mayor es la consistencia de la indicación (ver tabla de Factores de riesgo). No se recomienda el cribado poblacional por no estar demostrada su relación coste-efectividad positiva.

La tendencia actual es utilizar la medición de la DMO como otro factor de riesgo, calculando junto al resto de factores de riesgo clínicos presentes, el riesgo absoluto de fractura. El uso de la DMO de forma aislada para el diagnóstico de osteoporosis informa de sólo una parte del riesgo de fractura que es claramente multifactorial. Por tanto, la valoración del riesgo puede mejorarse mediante la integración de la información aportada por factores de riesgo independientes de la DMO (20). En este sentido, la herramienta FRAX (Fracture Risk Assessment Tool),

recientemente creada, puede colaborar (21). FRAX™ (22) permite calcular el riesgo absoluto de fractura osteoporótica en los siguientes 10 años basado en factores de riesgo predictivos y ajustado por la tasa de fracturas osteoporóticas de diferentes países. Como valor añadido este cálculo puede hacerse sin conocer la DMO y con una simple serie de datos clínicos. Las variables incluidas en la escala FRAX™ para el cálculo del riesgo absoluto de fractura osteoporótica son las siguientes: edad, sexo, peso, talla, fractura previa, padres con fractura de cadera, fumador activo, glucocorticoides, artritis reumatoide, osteoporosis secundaria (diabetes tipo 1, osteogénesis imperfecta, hipertiroidismo crónico no tratado, hipogonadismo o menopausia prematura, malnutrición crónica o malabsorción y hepatopatía crónica, ingesta de 3 ó más dosis de alcohol por día (>30 g de alcohol por día).

El riesgo absoluto de fractura del paciente es más informativo sobre el riesgo real de sufrir una fractura en los siguientes años. Por otra parte, resulta un concepto más fácil y sencillo para los pacientes y los clínicos que otras medidas tradicionalmente empleadas como el T-score, los gradientes de riesgo o el riesgo relativo.

I.2.5 Intervenciones farmacológicas

I.2.5.1 Calcio y Vitamina D

Con respecto a los efectos sobre la masa ósea del calcio y la vitamina D, un metaanálisis (23) encontró que el calcio era más efectivo que placebo para reducir pérdida ósea después de dos o más años de tratamiento. Otro metaanálisis (24) reflejó un efecto preventivo moderado de los suplementos de vitamina D sobre la pérdida de DMO, preferentemente a nivel de cadera.

En cuanto a su efecto sobre las fracturas, el metaanálisis de Shea y cols. (23) no ha demostrado que la administración de calcio en monoterapia sea efectiva en la reducción de fracturas vertebrales y no vertebrales. El estudio RECORD tampoco mostró disminución del riesgo de fractura con la administración de calcio (25). El metaanálisis de Bischoff-Ferrari (26) no encontró reducción de fractura de cadera tras la suplementación con calcio e incluso observó un posible aumento del riesgo.

Chapui y cols. refirieron que la administración de vitamina D y calcio en mujeres ancianas reducía el riesgo de fractura de cadera y otras fracturas no vertebrales (27). Igualmente, el metaanálisis Cochrane de 2005 señaló que la vitamina D₂, la D₃ y la 25 hidroxivitamina D₃, administradas junto con calcio, reducen significativamente la incidencia de fracturas no vertebrales y de cadera sin que se pudiese demostrar ningún efecto sobre las fracturas vertebrales. Este efecto fue más marcado en las personas institucionalizadas. La vitamina D en

monoterapia, sin calcio, no mostró reducción del riesgo de fracturas (28). Sin embargo, un metaanálisis concluyó que los suplementos de 700 a 800 UI de vitamina D parecen reducir el riesgo de fractura de cadera y no vertebral en ancianos, mientras que dosis de 400 UI/d fueron insuficientes para la prevención de fracturas (29). En la misma línea, otro metaanálisis más reciente del mismo autor concluye que la prevención de fractura no vertebral con vitamina D es dosis dependiente (30).

I.2.5.2 Fármacos empleados en el tratamiento de la osteoporosis

Existen numerosos fármacos para el tratamiento de la osteoporosis: calcitonina, bisfosfonatos, raloxifeno, estrógenos/tratamiento hormonal, tibolona, teriparatida (PTH 1-34), PTH 1-84 y denosumab (anticuerpo monoclonal específico que bloquea el ligando del receptor activador del factor nuclear κ -B (RANK-L)). De todos ellos nos centraremos únicamente en los bisfosfonatos (BF).

I.2.5.2.1 Bisfosfonatos

Los bisfosfonatos son fármacos empleados en situaciones en las que hay un desequilibrio entre la formación ósea mediada por osteoblastos y la resorción ósea mediada por osteoclastos. Actualmente se utilizan en varios estados patológicos como osteogénesis imperfecta, osteoporosis posmenopáusica e inducida por glucocorticoides, metástasis óseas, enfermedad de Paget ósea, mieloma múltiple e hipercalcemia maligna.

Estructura química y bases de su actividad clínica

Estructuralmente, los BF son análogos del pirofosfato inorgánico (PPI). Al igual que su análogo natural el PPI, los BF tienen elevada afinidad por el mineral óseo, uniéndose a los cristales de hidroxiapatita. Se incorporan preferentemente a sitios de remodelado óseo activo, como ocurre normalmente en condiciones caracterizadas por un turnover del esqueleto acelerado y suprimen de forma efectiva la resorción ósea. Los BF que no se retienen en el esqueleto, se eliminan rápidamente de la circulación por excreción renal.

Un rasgo farmacológico característico de los BF es su extremadamente alta afinidad por el hueso con respecto a otros tejidos, esto les permite alcanzar una concentración local elevada en todo el esqueleto. Los amino-BF ejercen su acción inhibiendo la actividad de la farnesil pirofosfato sintetasa (FPPS). Existe una fuerte correlación entre el grado de inhibición de la FPPS y la potencia antirresortiva de los amino-BF (31). La FPPS es un enzima regulador clave en la vía del ácido

mevalónico, crítico para la producción de colesterol, otros esteroides y lípidos isoprenoides. Es importante señalar que, aunque la FPPS se expresa de manera ubicua en las células de mamíferos y desempeña un papel fundamental en la producción de lípidos, la apoptosis celular inducida por amino-BF parece ocurrir sólo en osteoclastos. Esto se debe probablemente a la capacidad de los BF para adherirse selectivamente a la superficie ósea antes de producirse la endocitosis por los osteoclastos durante la disolución mineral del hueso y la digestión de la matriz mediadas por osteoclastos. Parece ser que los BF actúan también sobre los osteoblastos, inhibiendo la producción de citocinas estimuladoras de los osteoclastos (32).

Aunque la apoptosis de osteoclastos causada por los BF no se puede medir directamente en un marco clínico, una reducción temporal en los marcadores bioquímicos de resorción ósea (extremos amino y carboxiterminal del colágeno tipo 1 en suero y orina, ver apartado *marcadores de remodelado óseo*) tras iniciar el tratamiento con BF se considera una variable subrogada fiable de la eficacia y potencia del tratamiento. La máxima supresión de la resorción ósea tiene lugar a los 3 meses de iniciarse el tratamiento con BF administrados diaria, semanal o mensualmente y se mantiene constante mientras dura el tratamiento (33),(34).

Otro rasgo importante de la farmacología de los BF es su biodisponibilidad. Los BF son muy hidrofílicos, absorbiéndose en escasa cuantía en el tracto gastrointestinal después de su administración oral (generalmente menos del 1% de la dosis). Además, sólo el 50% del fármaco absorbido se retiene de forma selectiva en el esqueleto, mientras que el resto se elimina en la orina sin ser metabolizado. La captación por el esqueleto y su retención depende de factores individuales (función renal, sitios de unión disponibles y de modo especial, turnover óseo) así como de la afinidad del BF por la matriz ósea (34).

El aumento de densidad ósea y la reducción de fracturas observados en el tratamiento con BF, se cree que resultan de una disminución en la frecuencia de activación de las nuevas unidades de remodelado formadas por osteoclastos, con relativa preservación de la actividad osteoblástica. Dicha estabilización permite que la duración del depósito mineral en el andamiaje trabecular se prolongue, aumentando el porcentaje de unidades óseas estructurales que alcanzan un máximo grado de mineralización (35).

Entre los BF orales, el Etidronato ha demostrado disminuir la incidencia de fractura vertebral, pero no la de fractura no vertebral. Tanto el Alendronato como el Risedronato han demostrado reducir el número de fracturas vertebrales (36) y de cadera (37,38). El Ibandronato, desarrollado más recientemente y disponible en preparaciones oral e intravenosa, ha demostrado reducir sólo el riesgo de fracturas

vertebrales (39). Mientras que el Zoledronato intravenoso reduce el riesgo de fractura vertebral, no vertebral y de cadera (40).

La reducción en la incidencia de fractura ocurre antes de que se produzcan cambios demostrables por DXA en la DMO, lo que sugiere que la estabilización de la microarquitectura del esqueleto o la disminución del turnover óseo son suficientes para disminuir el riesgo de fractura. El Alendronato se ha empleado en dosis de 10 mg/día hasta 10 años consecutivos, siendo bien tolerado y sin asociarse con efectos adversos en el esqueleto.

La insuficiencia de vitamina D (niveles de 25-OH vitamina D <30 ng/ml) o su déficit (niveles <20 ng/ml) limitan la absorción diaria de calcio, lo que puede conducir a un hiperparatiroidismo secundario y a pérdida del calcio del esqueleto para mantener la normocalcemia (41). Se ha descrito, entre mujeres ancianas con osteoporosis que la persistencia de hiperparatiroidismo secundario dificulta el aumento de DMO a nivel lumbar en respuesta al Alendronato semanal (32).

Mientras que los BF se han convertido en la primera línea de tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, en la práctica clínica diaria no siempre se reconoce y se trata la pérdida de hueso asociada al tratamiento esteroideo. Un estudio reciente muestra que la mayoría de los pacientes que reciben tratamiento a largo plazo con glucocorticoides no tienen ni determinación basal de la DMO ni prescripción de medicación para el manejo de la osteoporosis (42).

Aspectos Clínicos asociados al tratamiento con BF

Recientemente el uso de bisfosfonatos se ha asociado a algunas condiciones patológicas como estados de bajo turnover con fracturas patológicas secundarias, osteonecrosis de la mandíbula o aumento de fibrilación auricular.

Osteonecrosis de mandíbula: entre los potenciales efectos adversos asociados al uso de BF ninguno ha recibido tanta atención como la osteonecrosis de mandíbula. Casi todos los casos (94%) se han descrito en pacientes oncológicos que recibían altas dosis de BF iv (especialmente Zoledronato y Pamidronato) (43). La incidencia de osteonecrosis de mandíbula entre pacientes oncológicos se estima entre 1 y 10 por 100 pacientes oncológicos. Este riesgo parece ser mucho menor en pacientes que reciben BF vía oral para tratamiento de la osteoporosis, con una incidencia de aproximadamente 1 en 10.000 a 1 en 100.000 pacientes por año de tratamiento (32),(44).

Fibrilación auricular: en el estudio *HORIZON Pivotal Fracture Trial* se encontró un aumento significativo en la incidencia de fibrilación auricular (FA) en los pacientes tratados con ácido zoledrónico iv anualmente (40). Se desconoce la etiología de esta anomalía electrofisiológica. La posible asociación del Alendronato

con un aumento de la incidencia de FA es controvertida. Heckbert y cols. concluyeron que el uso de Alendronato se asociaba con un aumento del riesgo de incidencia de FA en la práctica clínica (45). Con respecto al Risedronato, hasta la fecha los estudios publicados no encuentran asociación. Tampoco se encontró aumento en la frecuencia de FA en el *HORIZON Recurrent Fracture Trial*, en el que los pacientes recibieron zoledrónico iv después de una fractura de cadera (46). Se necesitan más estudios para esclarecer la potencial asociación.

Excesiva supresión del Turnover óseo: puesto que los BF inhiben la actividad osteoclástica, a lo largo del tiempo ha sido motivo de preocupación que el tratamiento prolongado produjese un efecto de "hueso congelado", caracterizado por la supresión excesiva del remodelado óseo y una disminución en la reparación de microfracturas, con aumento de la fragilidad del esqueleto asociada. Aunque se han encontrado tasas elevadas de microfracturas en perros tratados con altas dosis de BF (47) estos hallazgos no son frecuentes entre las mujeres posmenopáusicas con osteoporosis tratadas con BF oral o iv, aunque sí se han descrito casos de supresión severa del turnover óseo y fracturas asociadas (48).

Afectación ocular: Un efecto adverso relativamente raro del tratamiento con BF es la afectación ocular (conjuntivitis, uveítis, episcleritis y escleritis). En el mayor estudio retrospectivo hasta la fecha se encontró una incidencia de aproximadamente 0,1% en pacientes tratados con Risedronato oral. Los síntomas oculares suelen revertirse unas semanas después de la retirada del tratamiento (49).

Dolor músculoesquelético severo: recientemente la FDA alertó acerca de la posibilidad de dolor músculoesquelético severo, incapacitante que puede ocurrir en cualquier momento una vez iniciado el tratamiento con BF (50). En 2005 se habían reportado menos de 120 casos en total para el Alendronato y el Risedronato (32).

Otras complicaciones potenciales de los BF: Se deben usar con precaución en pacientes con aclaramiento de creatinina menor de 30 ml/min, especialmente en pacientes que reciben tratamiento iv, ya que los BF pueden conducir a un rápido deterioro de la función renal, probablemente debido a su acumulación local en el riñón (32).

Risedronato

Puesto que en este estudio el BF empleado fue Risedronato (RSN), dedicamos un apartado especial al mismo. RSN es un amino-BF indicado para el tratamiento y prevención de la osteoporosis en mujeres posmenopáusicas y en pacientes que reciben tratamiento sistémico con corticosteroides. RSN, al igual que

el resto de BF orales debe administrarse en ayunas, manteniéndose los pacientes en posición erguida hasta 30 minutos después de la toma. Si no se siguen estas indicaciones disminuye su eficacia y aumenta el riesgo de efectos secundarios.

Se han realizado varios ensayos clínicos para valorar la eficacia y seguridad del RSN. Harris y cols. en el estudio VERT-NA (*Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-North America*) analizaron el efecto del RSN en 2.458 mujeres posmenopáusicas de edad inferior a 85 años y con al menos una fractura vertebral. El tratamiento con RSN 5mg/d, comparado con placebo redujo la incidencia acumulada de nuevas fracturas vertebrales un 41% ($p=0,003$) a los 3 años. La incidencia de fracturas no vertebrales se redujo un 39% ($p=0,02$). La DMO aumentó significativamente vs placebo a nivel lumbar (5.4% vs 1.1 %), en cuello femoral (1.6% vs -1.2%) y en trocánter (3.3% vs -0.7%) (36). Reginster y cols. en el estudio VERT-MN (*Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy-Multinational*) evaluaron el efecto del RSN en 1.226 mujeres posmenopáusicas con dos o más fracturas vertebrales prevalentes. De manera similar al estudio de Norteamérica, RSN 5mg/día durante 3 años redujo el riesgo de nuevas fracturas vertebrales un 49% ($p<0,001$). El riesgo de fracturas no vertebrales se redujo un 33% pero no alcanzó la significación estadística (51). En ambos estudios VERT el perfil de acontecimientos adversos del RSN fue similar al de placebo. El VERT-MN se prolongó 2 años más en 265 mujeres, el riesgo de nuevas fracturas vertebrales se redujo en un 59% ($p=0,01$ frente a placebo) a los 5 años y el incremento medio de la DMO en columna lumbar fue del 9,3% ($p<0,001$) a los 5 años (52).

El efecto del RSN en la prevención de la primera fractura vertebral fue valorado por Heaney y cols. en un grupo de mujeres posmenopáusicas con baja DMO en columna lumbar (T-score medio -3,3) y ninguna fractura vertebral prevalente. La reducción del riesgo relativo de la primera fractura vertebral fue del 75% ($p=0,002$) (53).

Con respecto al riesgo de fractura de cadera, en un estudio realizado en mujeres ancianas durante 3 años, la incidencia de fractura de cadera entre las mujeres tratadas con RSN fue del 2,9% frente al 3,9% en el grupo placebo (riesgo relativo 0,7; $p=0,02$), concluyéndose que el RSN reducía de manera significativa el riesgo de fractura de cadera entre mujeres ancianas con osteoporosis (38).

En el metaanálisis de Cranney de ocho estudio aleatorizados y controlados con placebo de mujeres posmenopáusicas tratadas con RSN se determinó el efecto global del fármaco sobre el riesgo relativo de fracturas vertebrales y no vertebrales. El riesgo relativo resultó ser de 0,64 para las fracturas vertebrales y 0,73 para las no vertebrales. La diferencia en el porcentaje de cambio de la DMO entre RSN 5

mg/día y placebo después de hasta tres años de tratamiento fue del 4,54% para columna lumbar y del 2,75% para cuello femoral (54).

Se han realizado varios estudios de no inferioridad o equivalencia entre la dosis diaria y la dosis semanal de RSN. En un estudio doble ciego a 2 años en 1456 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis, Brown y cols. compararon las pautas de administración de RSN una vez al día (5mg/d) o en dosis de administración única semanal de 35 ó 50 mg. A los 12 meses de tratamiento el porcentaje de cambio de la DMO en columna lumbar fue similar en entre los distintos grupos de tratamiento. RSN 35 mg una vez a la semana se considera la dosis óptima (33). También se examinó el efecto de este régimen terapéutico sobre el riesgo de fracturas vertebrales en un periodo de 1 año usando controles históricos de los estudios VERT. El riesgo de nueva fractura vertebral se redujo un 77% (riesgo relativo 0,23, $p=0,018$) con respecto al grupo histórico de placebo. RSN 35 mg semanal resultó ser tan efectivo como dosis de 5 mg/d en la reducción del riesgo de nueva fractura vertebral (55).

Por otra parte, se ha demostrado que los cambios en la DMO medidos por DXA explican sólo entre un 7 y un 18% de la reducción del riesgo de fractura vertebral (56) y no vertebral (57) observado con RSN.

Varios autores han evaluado de la eficacia del RSN en la prevención y tratamiento de la osteoporosis inducida por glucocorticoides. Cohen y cols. estudiaron a 224 pacientes que iniciaban tratamiento a largo plazo con corticoides ($>7,5$ mg/d prednisona). A los 12 meses las diferencias en la DMO entre la dosis de 5 mg de RSN y placebo fueron del 3,8% en columna lumbar ($p<0,001$), del 4,1% en cuello femoral ($p<0,001$) y del 4,6% en trocánter femoral ($p<0,001$) (58). Reid y cols. estudiaron el efecto de RSN durante 12 meses en pacientes que habían recibido tratamiento con prednisona $> 7,5$ mg/d durante 6 meses o más. RSN 5 mg/d incrementó la DMO en columna lumbar (2,9%), cuello femoral (1,8%) y trocánter (2,4%), mientras que la DMO se mantuvo en el grupo control. Además se describió una reducción del 70% en la incidencia de fracturas vertebrales con respecto a placebo ($p=0,042$) (59).

En cuanto a su seguridad, en general el RSN es bien tolerado, causando menor número de alteraciones gastrointestinales que otros bisfosfonatos. Lanza y cols. en un estudio realizado con endoscopia gastrointestinal detectaron úlceras gástricas en el 4,1% de los sujetos tratados con RSN y en el 13,2% de los tratados con Alendronato ($p<0,001$) (60).

1.3 Marcadores de remodelado óseo

Los marcadores bioquímicos del remodelado óseo (MRO) son proteínas liberadas al torrente sanguíneo durante los procesos de formación y/o resorción ósea, pudiendo determinarse posteriormente en sangre y orina. Con la determinación de los MRO no medimos el grado de afectación cuantitativa de la masa ósea, que se valora mediante densitometría, sino la actividad funcional de osteoblastos y osteoclastos que intervienen en el proceso de remodelado óseo (61).

Existen marcadores procedentes de la principal proteína de la matriz ósea, el colágeno tipo 1, entre ellos se encuentran:

- los relacionados con la síntesis de la molécula de colágeno tipo 1. Como los propéptidos carboxi y amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1CP y P1NP)
- los relacionados con la degradación del colágeno, como la hidroxiprolina, piridinolinas y desoxipiridinolinas libres y los telopéptidos carboxi y amino-terminal del colágeno (CTX y NTX).

Otros marcadores son indicadores de la actividad celular de los osteoblastos y osteoclastos, como la fosfatasa alcalina ósea y la fosfatasa alcalina tartrato resistente respectivamente.

Hay otras proteínas no colágenas que también forman parte de la matriz ósea, como la osteocalcina. La osteocalcina sérica, sintetizada por los osteoblastos, se consideró inicialmente un marcador del depósito de calcio y por tanto un marcador de formación ósea. Posteriormente se conoció que la osteocalcina deriva tanto de la destrucción de la matriz por actividad osteoclástica como de la síntesis osteoblástica, por lo que actualmente se considera un marcador de turnover óseo más que un marcador específico de formación (1).

La validación de estos marcadores se ha realizado de forma directa mediante estudios de correlación con una actividad de referencia estándar del remodelado óseo como análisis histomorfométrico de biopsias óseas, estudios de cinética cálcica o bien por isótopos estables. También se han realizado valoraciones indirectas mediante estudios de correlación con las variaciones de la masa ósea analizada por densitometría.

I.3.1 Propéptido amino-terminal del procolágeno tipo 1 (P1NP)

El marcador propéptido amino terminal del procolágeno tipo 1, se obtiene por división endoproteolítica de la molécula de colágeno y pasa a sangre en donde puede determinarse. Actualmente P1NP se considera uno de los marcadores con un mayor rendimiento diagnóstico. Así, tras la menopausia quirúrgica, P1NP es el

marcador de formación ósea que presenta una mayor sensibilidad diagnóstica, superando a otros marcadores como la FAO o la osteocalcina (62). Los resultados en la enfermedad ósea de Paget son similares, donde además se observa una buena correlación con los índices de extensión y actividad de la enfermedad (63).

I.3.2 β -crosslaps (β -CTX)

Este marcador proviene de la región telopeptídica carboxiterminal del colágeno tipo 1. Deriva de la reabsorción de tejido óseo maduro y no se genera en la síntesis de colágeno nuevo. La variabilidad biológica del CTX sérico es menor que la del urinario. Ha demostrado ser de utilidad en la valoración de la resorción ósea, monitorización de tratamientos, y predicción del riesgo de fractura (61).

I.3.3 Desoxipiridinolina (D-pyr)

Las fibrillas de colágeno maduro se estabilizan mediante el desarrollo de puentes intra e intermoleculares de piridinolina y desoxipiridinolina, se ha demostrado que tras su liberación por la acción osteoclástica no se degradan posteriormente en el organismo por lo que se encuentran intactos en la orina. Estos compuestos derivan de la degradación del colágeno maduro y no del colágeno de nueva formación. Se ha sugerido que la determinación de D-pyr sería más específica que la de piridinolina como marcador de resorción ósea, ya que la D-pyr se encuentra principalmente en hueso y dentina, mientras que la piridinolina también se encuentra en cartílago (64).

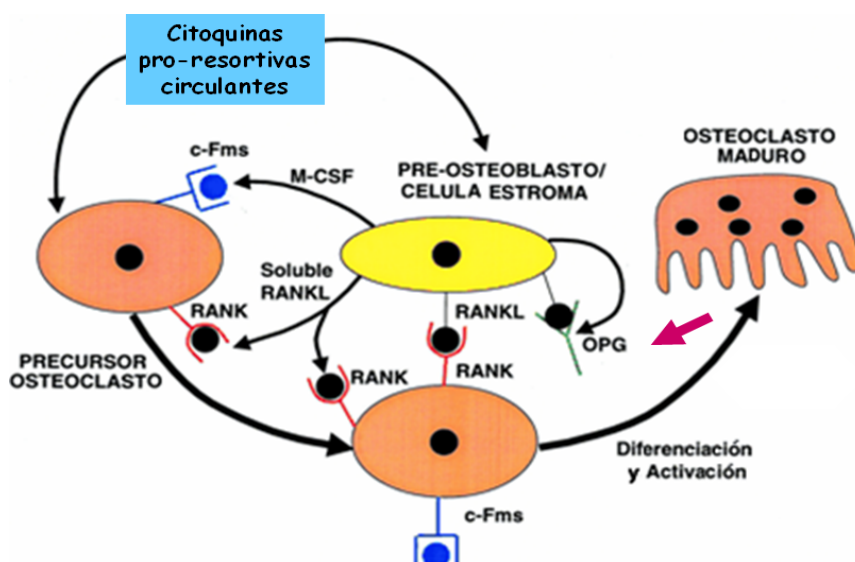
I.3.4 OPG y RANK

La identificación del sistema OPG/RANK/RANK-L como el mediador final de la osteoclastogénesis representa un gran avance en el conocimiento de la biología ósea. Se ha tardado bastante tiempo en encontrar el factor específico producido por preosteoblastos/células del estroma que fuera suficiente y necesario para el desarrollo de los osteoclastos. El papel decisivo desempeñado por estos factores en la regulación del metabolismo óseo se demostró por fenotipos extremos de osteoporosis y osteopetrosis en ratones con expresión alterada de estas moléculas. RANKL se expresa en la superficie de los preosteoblastos y de las células estromales y se une a RANK, en la superficie de las células precursoras de los osteoclastos. M-CSF, que se une a su receptor, c-FMS, en las células preosteoclasticas, parece ser necesario para el desarrollo de osteoclastos, ya que es el primer determinante de estas células precursoras. RANKL, si embargo, es crítico para la diferenciación, fusión en células multinucleadas, activación y supervivencia de las células osteoclasticas. OPG pone freno al sistema bloqueando

los efectos de RANKL (fig.5). Varias citoquinas proresortivas, como TNF- α e IL-1, modulan el sistema al estimular la producción de M-CSF (aumentando por tanto el pool de células preosteoclásticas) y también al aumentar directamente la expresión de RANKL. Otras citoquinas y hormonas, tales como TGF- β (aumento de OPG), PTH (aumento de RANKL/disminución de OPG), 1,25 dihidroxivitamina D3 (aumento de RANKL), glucocorticoides (aumento de RANKL/disminución de OPG) y estrógenos (aumento de OPG) ejercen su función en la osteoclastogénesis al regular la producción de OPG y RANKL por parte de las células osteoblásticas/estromales (65).

A la hora de interpretar los resultados de los estudios realizados con estos marcadores, hay que tener en cuenta que OPG sérica y RANKL soluble pueden no reflejar la actividad de estas citoquinas en el microambiente óseo, que es probable que un porcentaje de OPG y RANKL no procedan de fuentes óseas y que el ratio OPG/RANKL puede ser un marcador más relevante que OPG o RANKL aisladas (66). De hecho, en el momento actual desconocemos que proporción de OPG circulante es monomérica, dimérica o unida a RANKL y cual de estas formas es la más relevante desde el punto de vista biológico. El mismo problema sucede para la determinación de RANKL circulante que, en su forma libre apenas es detectable en individuos sanos. Estas limitaciones probablemente explican los datos conflictivos acerca de la relación entre OPG y RANKL circulantes con la DMO y los marcadores de remodelado óseo (61),(66).

Fig 5. Sistema OPG, RANK, RANKL



I.3.5 Aplicabilidad clínica de los marcadores

I.3.5.1 Predicción de la pérdida ósea.

Algunos autores han sugerido que los marcadores bioquímicos del remodelado óseo podrían tener un valor predictivo en la determinación de la pérdida ósea tras la menopausia. Chesnut y cols. observaron que las pacientes con valores más altos de NTX (4º cuartil) perdían un 2,5% de masa ósea en columna lumbar al año, mientras que las que tenían unos valores bajos de NTX (1^{er} cuartil) no perdieron masa ósea (67). Sin embargo, otros estudios prospectivos que incluyen un elevado número de individuos y periodos de seguimiento prolongados no han confirmado estos hallazgos e indican correlaciones bajas entre la pérdida de masa ósea y el valor basal de marcador o incluso ausencia de correlación (68, 69).

I.3.5.2 Predicción de la respuesta al tratamiento.

Los MRO parecen ser especialmente útiles en la valoración de la respuesta al tratamiento. Muchos estudios han valorado la relación entre el cambio del marcador y el cambio de la masa ósea tras iniciar tratamientos antirresortivos, y la mayoría de ellos han hallado una relación positiva, es decir, cuanto mayor es la disminución del marcador tras iniciar el tratamiento, mayor será el aumento posterior de la DMO. Por ejemplo, el cambio porcentual de D-pyr o NTX en orina, a los tres meses de iniciar el tratamiento con el Alendronato, se asocia a la evolución de la masa ósea a los 2 años (70).

La respuesta del marcador puede ser ya evidente a los 1-3 meses de iniciar el tratamiento, en el caso de tratarse de un marcador de resorción, o bien puede ser más tardía, a partir de los 3-6 meses, en los marcadores de formación ósea, debido a la dinámica del ciclo de remodelado óseo (69).

La disminución del valor de los marcadores con el tratamiento suele oscilar entre un 30 y un 60%, dependiendo del tipo de tratamiento y del marcador utilizado. Los bisfosfonatos suelen causar una mayor disminución en el valor del marcador que la terapia hormonal sustitutiva, el raloxifeno o la calcitonina (71). Marcadores como β -CTX entre los de resorción y P1NP entre los de formación son los que muestran una mayor magnitud de respuesta tras el tratamiento.

I.3.5.3 Predicción del riesgo de fractura.

El aumento de β -CTX y/o D-pyr en orina por encima de 2 desviaciones estándar del valor normal para las mujeres premenopáusicas se ha asociado con un aumento del riesgo de fractura de cadera en una población de mujeres posmenopáusicas de edad avanzada. Este incremento del riesgo fue de magnitud similar al obtenido por la cuantificación de la masa ósea. Además, aquellas mujeres

que tenían una disminución de la masa ósea asociada a marcadores elevados, presentaron un aumento adicional del riesgo de fractura (72). Los niveles alcanzados 3-6 meses del inicio del tratamiento antirresortivo muestran una asociación con la aparición de fractura incluso mayor que los cambios en la DMO (61).

I.3.5.4 Interpretación de los resultados y limitaciones de los marcadores

Cuando el MRO no se modifica tras iniciar el tratamiento, puede deberse a una falta de respuesta al tratamiento, a que la dosis utilizada es insuficiente, o más probablemente a una falta de cumplimiento terapéutico, bien porque el paciente no toma la medicación, bien porque no sigue las indicaciones correctamente.

Para detectar la disminución de los marcadores, estos deben determinarse al inicio y posteriormente 3 ó 6 meses más tarde. Normalmente el marcador disminuye hasta alcanzar los valores de referencia de la población sana. Al finalizar el tratamiento los marcadores aumentan nuevamente hasta valores basales a los 3-6 meses después de su retirada.

Para interpretar correctamente la información de los MRO se deben tener en cuenta las siguientes consideraciones (61, 69):

- los marcadores de formación y resorción ósea derivados del colágeno pueden verse interferidos por la coexistencia de otras enfermedades no óseas caracterizadas por el desarrollo de fibrosis con aumento de la síntesis y degradación del colágeno, como por ejemplo la hepatopatía crónica (73, 74).
- la insuficiencia renal crónica puede modificar la concentración de la mayoría de los MRO.
- los marcadores bioquímicos, especialmente los que se determinan en orina presentan una variabilidad analítica y biológica altas.
- las fracturas esqueléticas pueden aumentar la concentración de los marcadores durante varios meses.
- en general poseen un limitado valor predictivo negativo.

I.4 Osteodistrofia hepática

I.4.1 Patología ósea pretrasplante

La osteoporosis y la osteopenia son complicaciones frecuentes de la hepatopatía crónica, siendo su prevalencia elevada entre los pacientes en lista de espera para trasplante hepático, especialmente en las hepatopatías colestásicas

(75-77). A pesar de ello, la etiología de la pérdida de masa ósea no se encuentra bien esclarecida, a menudo se infradiagnostica debido a las complicaciones más urgentes de la hepatopatía crónica, a no ser que el diagnóstico sea específicamente buscado y su manejo es empírico e insatisfactorio.

Existen múltiples factores de riesgo asociados incluyendo hipogonadismo, déficit de vitamina D, malabsorción, bajo peso, actividad física disminuida y, en algunos casos, tratamiento esteroideo previo.

En las últimas dos décadas, se han producido cambios importantes en el manejo de la hepatopatía crónica, de los regímenes inmunosupresores y del tiempo de espera para el trasplante hepático. Durante este período, el grupo de la Clínica Mayo ha observado una mejoría en la DMO lumbar con T- scores pretrasplante que aumentaron de -2,5 antes de 1990 a -1,7 después de 1996 (76). Este dato puede ayudar a esclarecer la etiología de la pérdida de masa ósea. La severidad de la hepatopatía determinada por el Child-Turcotte-Pugh score no ha cambiado, la duración de la enfermedad antes del trasplante se ha prolongado y los pacientes alcanzan edades más avanzadas. Sin embargo, el estatus nutricional ha mejorado y los valores de bilirrubina han disminuido. Estos factores pueden haber contribuido a aumentar la DMO antes del trasplante.

I.4.2 Osteoporosis postrasplante

Después del trasplante tiene lugar una pérdida acelerada de hueso en los primeros 3-6 meses postrasplante (78-81), aumentando considerablemente la incidencia de osteoporosis y osteopenia, debido a una media del 5% de pérdida de masa ósea en ese periodo, una alta tasa raramente observada en otras situaciones clínicas (76). La pérdida de hueso afecta especialmente a la columna y al fémur proximal, encontrando algunos autores una mayor afectación a este último nivel (82, 83). En pacientes que ya padecían osteopenia u osteoporosis, esta ulterior pérdida de masa ósea puede resultar en un aumento en el número de fracturas (78, 80).

Para la mayor parte de la población con trasplante hepático, el primer año postoperatorio representa el nadir en la DMO. Varios estudios indican que a esta temprana pérdida de hueso le sigue una recuperación del metabolismo óseo que se inicia ya pocos meses después del trasplante (81, 84, 85). Así, Monegal y cols. encontraron recuperación de la DMO a nivel de columna, pero no de fémur proximal 36 meses después del trasplante (81). En el seguimiento a largo plazo de la DMO postrasplante en 360 pacientes con hepatopatías colestásicas, se observó un aumento de la DMO durante los dos primeros años, permaneciendo después la T-score estable durante los 8 años de seguimiento del estudio, mientras que la Z-

score, ajustada por la edad, continuó aumentando (76). Sin embargo, Hamburg y cols. encontraron que la recuperación de la DMO era a menudo incompleta hasta 15 años después del trasplante (86).

I.4.2.1 Fisiopatología de la pérdida de hueso después del trasplante.

La forma más adecuada de valorar lo que ocurre en el hueso después del trasplante hepático es la histomorfometría ósea. Vedi y cols. mostraron por medio de biopsias obtenidas basalmente y 3 meses después del trasplante, un aumento del turnover óseo y una tendencia al aumento del tamaño de las cavidades de resorción (87). Estos cambios podrían ser consistentes con la rápida y temprana pérdida ósea que se produce después del trasplante. Monegal y cols. refirieron un aumento de la formación ósea a los 6 meses del trasplante comparado con los valores basales, con un mayor volumen de osteoide y de su superficie de extensión, pero sin aumento significativo en la superficie de erosión (81). En este estudio no se empleó marcaje con tetraciclina, de modo que no se pudo obtener análisis de parámetros dinámicos de formación ósea.

Puesto que la pérdida temprana de masa ósea se ha observado en todos los trasplantes de órgano sólido (79, 80), tradicionalmente se ha asumido que las elevadas dosis de glucocorticoides necesarias para la inmunosupresión desempeñan un papel principal en dicha pérdida. A pesar de que varios estudios no han logrado demostrar asociación entre la dosis acumulada de glucocorticoides y la pérdida de masa ósea, Guichelaar y cols. confirmaron dicha relación, por medio de análisis histomorfométrico de biopsias óseas en el postrasplante hepático. En este trabajo, la dosis acumulada de esteroides al mes y a los 4 meses se correlacionó positivamente con la pérdida de volumen óseo e inversamente con los parámetros de formación (84). Además, este estudio histomorfométrico indicó que el insulto principal que conduce a la pérdida de masa ósea ocurre muy tempranamente en el período postrasplante y, probablemente, se encuentra en relación con una disminución de la formación ósea. Estos hallazgos son consistentes con el conocido efecto (88) de los esteroides sobre los osteoblastos y la formación ósea. Por tanto, la inhibición transitoria de la formación ósea puede ser la clave de la pérdida de hueso que se produce después del trasplante.

El mismo grupo anteriormente citado, Guichelaar y cols., en un estudio de 33 pacientes con hepatopatía colestásica crónica, encontró que a pesar de un descenso en la DMO 4 meses después del trasplante, las biopsias de cresta iliaca a los 4 meses mostraron mejoría histomorfométrica. Todos los parámetros de formación ósea estáticos (número de osteoblastos y parámetros osteoides -grosor, superficie, volumen-) y dinámicos (tasa de mineralización y tasa de aposición

ajustada) se habían incrementado de forma significativa desde valores bajos en el momento del trasplante hasta valores en el rango de la normalidad 4 meses después del trasplante con la excepción del grosor medio de la pared. Al mismo tiempo, las medidas a los 4 meses de los parámetros de resorción ósea directos (superficie de erosión, número de osteoclastos) e indirectos (separación trabecular, número de trabéculas) mostraron un aumento de la resorción ósea, similar a los valores obtenidos inmediatamente postrasplante (89). Estos hallazgos histomorfométricos indican que a pesar de la pérdida de hueso postrasplante, a los 4 meses, el metabolismo óseo ha mejorado, con aumento de la formación ósea y un balance más acoplado de formación y resorción, que conduciría al aumento de DMO un año después del trasplante.

La evidencia actual, por lo tanto, sugiere que la pérdida de hueso después del trasplante hepático está causada por un aumento inicial en el turnover y resorción óseos, junto a una disminución en la formación. Después la formación ósea aumenta y podría superar a la resorción. Estos cambios serían consistentes con la rápida disminución de la DMO observada en los primeros meses postrasplante y la recuperación posterior hacia valores basales, encontrada en la mayoría de estudios.

1.4.2.2 Rasgos clínicos y fracturas.

La osteoporosis se caracteriza por una disminución de la masa ósea y una alteración en su estructura que conducen a una resistencia disminuida y a un aumento en el riesgo de fracturas por fragilidad. Estas fracturas se asocian con un aumento de morbi-mortalidad y a menudo, tienen un efecto devastador en la calidad de vida.

En pacientes receptores de trasplante hepático, las fracturas más frecuentes son las vertebrales, aunque también se han referido otras fracturas incluyendo cadera, pelvis, costillas y muñecas. Las fracturas vertebrales pueden causar dolor y deformidades en la columna, pérdida de altura y una alteración funcional importante. Aunque algunas fracturas vertebrales son asintomáticas, su diagnóstico es importante ya que son predictores independientes de nuevas fracturas.

Las estimaciones de fractura por fragilidad postrasplante varían ampliamente según los estudios. En varios trabajos los porcentajes de fracturas referidas oscilan entre 25-35%, principalmente en los primeros 6 meses después del trasplante (78, 81, 90, 91). En otros se ha referido una menor tasa de fracturas (8%) (83, 92). Esto puede deberse a varios factores: selección de pacientes, tratamientos inmunosupresores, criterios diagnósticos empleados para fractura vertebral.

Otros factores que podrían explicar esta aparente disminución en la frecuencia de fracturas osteoporóticas postrasplante además de la disminución en las dosis de glucocorticoides (y posiblemente del uso de ciclosporina A, que se ha sustituido por otros fármacos inmunosupresores), serían que en algunos países actualmente el trasplante se lleva a cabo en un estadio más temprano de la hepatopatía, lo que disminuye la prevalencia de patología ósea pretrasplante. Además, el espectro de hepatopatías en las que se realiza trasplante ha cambiado con los años. Así, en Europa, la cirrosis biliar primaria representaba el 57% de los trasplantes en 1983, mientras que en 1999 sólo suponía el 20%, aumentando el porcentaje de pacientes trasplantados por hepatitis virales (principalmente VHC) y cirrosis alcohólica.

El argumento de que los factores anteriormente citados pueden ser responsables de la disminución en la tasa de fracturas postrasplante lo apoyan los factores de riesgo de fractura que se han identificado en estos pacientes: edad avanzada (81), fracturas vertebrales pretrasplante (80),(90), hepatopatías colestásicas crónicas (12). Pocos autores (93) han encontrado relación entre la dosis de glucocorticoides y el riesgo de fractura en pacientes receptores de trasplante hepático.

Guichelaar y cols. estudiaron en 360 pacientes con hepatopatías colestásicas crónicas trasplantados entre 1985 y 2001, la incidencia y variables predictoras de fracturas (vertebrales y no vertebrales) pre y postrasplante desde el período pretrasplante hasta 8 años después. La incidencia acumulada de fracturas fue del 30% el primer año postrasplante y del 46% ocho años después del trasplante. La mayoría de fracturas ocurrieron en hueso trabecular, representando la columna y las costillas más del 90% del total de fracturas. Los factores de riesgo principales para la aparición de fracturas postrasplante fueron la presencia de fracturas pretrasplante, una menor DMO, la dosis de glucocorticoides postrasplante y la cirrosis biliar primaria. Ni la pérdida de hueso en los primeros 4 meses postrasplante ni la ganancia ósea posterior se correlacionaron con las fracturas (93). En este estudio se dividieron los pacientes en tres periodos de tiempo a la hora de analizar los resultados (1985-1989, 1990-1995 y 1996-2001). A lo largo de estos tres periodos, los pacientes fueron presentando niveles mayores de 25-OH vitamina D, mejores índices de masa corporal y T-score, así como una menor tasa de fracturas pre-trasplante. Todo ello indicaría que se ha producido una mejora en las condiciones en que el paciente llega al trasplante. También se observó una disminución a lo largo del tiempo en el número de días de hospitalización postrasplante, los episodios de rechazo, la dosis acumulada de prednisona y el número de fracturas postrasplante. A pesar de la mejoría en todos estos factores,

la pérdida de masa ósea durante los primeros 4 meses postrasplante no cambió a lo largo de los tres periodos de tiempo.

I.4.2.3 Factores que influyen en la pérdida de masa ósea asociada al trasplante

I.4.2.3.1 Glucocorticoides

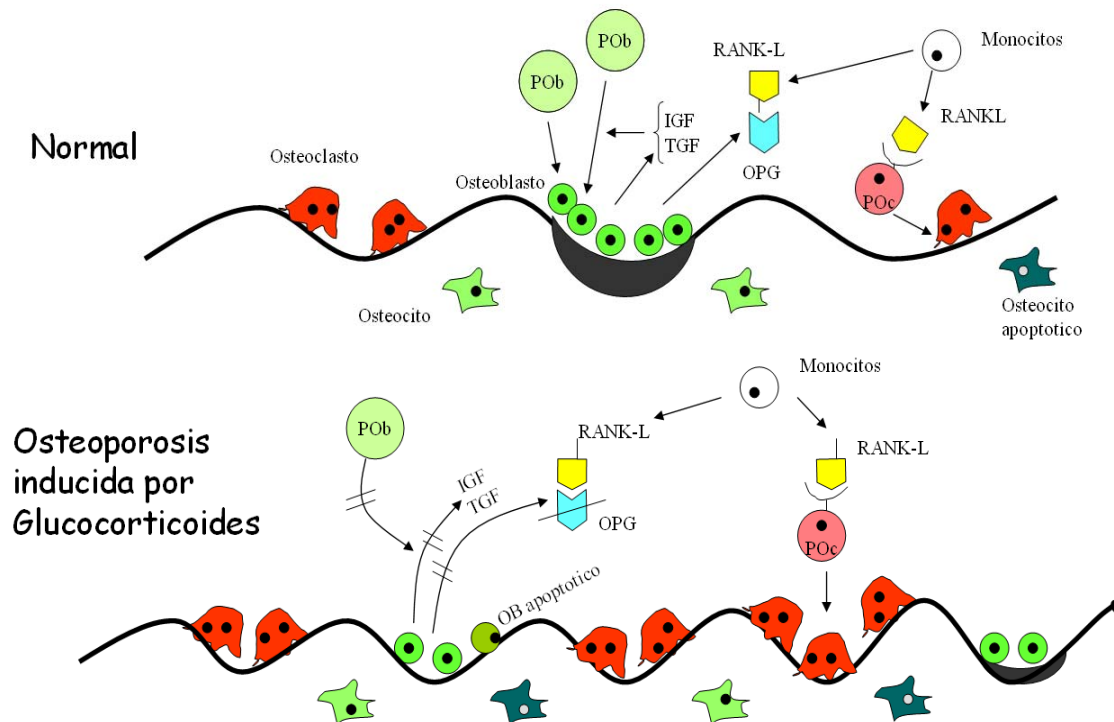
La administración de glucocorticoides es la causa más frecuente de osteoporosis secundaria. En la pérdida ósea influyen la dosis diaria y el tiempo de administración (dosis acumulada). En los adultos, dosis superiores a 7,5 mg/d de prednisona o equivalentes, administradas durante períodos prolongados, disminuyen la DMO en columna vertebral y cadera. No se puede establecer con exactitud la dosis mínima por debajo de la cual no se produce pérdida ósea. El descenso de masa ósea tiene lugar sobre todo en los seis primeros meses de tratamiento. Se estima que la incidencia de osteoporosis alcanza un 50% de los pacientes tratados con GC más de 6 meses (17).

Según los resultados de un amplio metaanálisis (94), el riesgo relativo de fractura vertebral en pacientes tratados con glucocorticoides es 2,6, el de fractura de cadera es 1,6 y el de fractura de antebrazo 1,09. En ese mismo metaanálisis dosis entre 2,5 y 7,5 mg/día aumentaron igualmente el riesgo de fractura de cadera. Ese aumento en el riesgo se ve poco después de que comience el tratamiento esteroideo y vuelve a valores basales tras la retirada del tratamiento (12).

La osteoporosis inducida por esteroides es multifactorial. En un estadio temprano se aprecia una fase de rápida pérdida de masa ósea, probablemente secundaria a un incremento en la resorción ósea debido a una combinación de calciuria aumentada, de disminución en la absorción intestinal de calcio, hiperparatiroidismo secundario e hipogonadismo hipogonadotropo. Además, los esteroides promueven la osteoclastogénesis al incrementar RANKL y disminuir OPG (fig. 6). Por otra parte, tanto en el tratamiento puntual como en el uso crónico la formación del hueso está profundamente inhibida, ya que los corticosteroides reducen la proliferación y la función de los osteoblastos (al inhibir la expresión de los genes de la osteocalcina, colágeno tipo 1 e IGF-I) e inducen su apoptosis (95).

Fig 6. Efecto de los glucocorticoides sobre el hueso.

Efecto de los Glucocorticoides sobre el hueso (espacio medular)



Tanto la proteína ósea morfogenética BMP-Runx2 como la vía Wnt desempeñan papeles fundamentales en la osteogénesis y estimulan la diferenciación osteoblástica. Los esteroides pueden afectar estas vías de señalización, pero los mecanismos precisos todavía no están esclarecidos. Las vías BMP-Runx2 y Wnt están reguladas por varios mecanismos, uno de ellos son proteínas que actúan como antagonistas extracelulares. *Noggin*, *cordina*, *twisted gastrulation (Tsg)*, *gremlina*, *esclerostina*, *folistatina*, y *Dan* son antagonistas de BMP, mientras que las proteínas *frizzled-related (sFRP)*, *Dickkopf (Dkk)* y *cerberus* son antagonistas de Wnt. Estudios recientes sugieren que los glucocorticoides inducen una alteración en la función osteoblástica al aumentar los antagonistas de Wnt con la consiguiente supresión de la vía Wnt. Hayashi y cols. encontraron que la dexametasona aumenta los antagonistas de BMP *folistatina* y *Dan*, un antagonista de Wnt, *sFRP-1* y un inhibidor de la señal de Wnt, la *axina-2*. Además hallaron que el Alendronato y PTH (1-34), que han demostrado ser efectivos en el tratamiento de la osteoporosis esteroidea, fueron capaces de antagonizar el aumento de *folistatina/Dan* y *sFRP-1/axina-2* inducidos por dexametasona. Por consiguiente, tanto la vía Wnt como la vía BMP parecen estar involucradas en la patogénesis de la osteoporosis inducida por glucocorticoides, suprimiendo así la diferenciación y

actividad osteoblástica. La eficacia de los BF y la PTH en el tratamiento de la osteoporosis corticoidea puede explicarse al menos parcialmente por la reversión de estos procesos (disminución de los antagonistas de Wnt y BMP). Aunque la acción principal de los BF es la inhibición de la resorción osteoclástica, hay evidencia creciente de que los BF también interactúan con los osteoblastos, potencian la proliferación de las células estromales de la médula ósea e inician la diferenciación osteoblástica. Los hallazgos de este estudio, sugieren que el Alendronato interacciona con los osteoblastos y repara la osteoporosis inducida por glucocorticoides al revertir total o parcialmente los antagonistas de las vías BMP y Wnt inducidos por dexametasona (96).

Aunque pocos autores han logrado demostrar que la dosis de glucocorticoides esté en relación con el riesgo en fractura en pacientes con trasplante hepático, en algunos estudios sí se han relacionado los cambios en la DMO con la dosis de GC (97, 98). El impacto potencial de la dosis de glucocorticoides como determinante de la pérdida de hueso se apoya por la ausencia de pérdida de hueso a nivel lumbar y de fémur proximal encontrada en pacientes con trasplante renal tratados con bajas dosis de esteroides y tacrolimus (99). Además, en el trabajo de Martínez y cols., la retirada de GC después del trasplante aceleró la recuperación de la DMO lumbar (Z-score -0,44 en el grupo con retirada precoz de prednisona vs Z-score -0,99 en los pacientes en los que se mantenía prednisona; $p < 0,05$), sin efectos adversos en la tolerancia del injerto (100). Por otra parte, las tasas más elevadas de fractura que se presentan después del trasplante cardíaco (101) y de pulmón (102), en los que se emplean dosis mayores de esteroides, serían consistentes con el papel que éstos desempeñan en la patogénesis de la osteoporosis postrasplante.

I.4.2.3.2 Otros fármacos inmunosupresores

El papel desempeñado por los inhibidores de calcineurina en la pérdida de masa ósea postrasplante se desconoce. El tacrolimus (FK506) es un inhibidor de la calcineurina que suprime la activación de la célula T así como la producción y liberación de IL-2 y otras citocinas. A nivel óseo induce una severa pérdida de hueso trabecular en ratas, aunque parece ser menos severa en humanos (103). El mofetil micofenolato, otro inmunosupresor empleado, no ha mostrado efectos a nivel óseo en modelos murinos (104).

También la ciclosporina A (CyA) parece ejercer efectos adversos en modelos murinos, induciendo un estatus de elevado turnover y reduciendo la masa ósea. Algunos estudios en humanos indican un efecto similar al observado en las ratas en pacientes con trasplante hepático (97), renal (105), y cardíaco (106).

En un estudio de 360 pacientes con trasplante hepático por hepatopatía colestásica crónica, la ganancia de hueso postrasplante fue menor y el número de fracturas fue mayor en los pacientes tratados con CyA que en los que recibieron tacrolimus (93). Otros autores han mostrado que los pacientes que reciben CyA tienen más fracturas que los pacientes con tacrolimus, pero este efecto puede reflejar las diferencias en la dosis media de esteroides entre los dos grupos (98).

En otro estudio aunque las pérdidas de masa ósea fueron similares en los pacientes tratados con CyA que en los tratados con tacrolimus, los cambios histomorfométricos después del trasplante fueron diferentes entre ambos grupos. Los pacientes tratados con tacrolimus tuvieron una mejoría en la arquitectura ósea trabecular así como aumento de la tasa de aposición ajustada de hueso y del grosor medio de la pared a los 4 meses comparado con los que recibieron CyA (84). Estos hallazgos sugieren que los pacientes tratados con tacrolimus pueden tener una recuperación más rápida del metabolismo óseo después de la fase inicial de pérdida de hueso en comparación con los tratados con CyA.

El efecto de estos fármacos en humanos es difícil de estudiar ya que se emplean en patologías que por sí mismas afectan al remodelado óseo, y raramente se pautan en monoterapia.

I.4.2.3.3 Hormonas sexuales y hueso

El hipogonadismo es un hallazgo frecuente entre los pacientes con hepatopatías terminales, especialmente en varones, habiéndose estimado hasta en un 70% la incidencia de hipogonadismo (84). Hay pocos estudios acerca del cambio en el estatus de hormonas sexuales durante el periodo postrasplante. Varios autores han observado un aumento en la testosterona libre después del trasplante, aunque la recuperación de los niveles normales no se ha alcanzado en todos los pacientes (77, 81).

Los pacientes con hepatopatía crónica presentan signos clínicos de hipogonadismo y feminización, como atrofia testicular, ginecomastia, cambios en el vello corporal, disminución de la libido, impotencia y oligospermia. Los cambios endocrinológicos subyacentes a estas alteraciones se han estudiado en profundidad, mostrándose el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal como el más afectado. A nivel hipotalámico hay una alteración en la secreción de GnRH, así como una respuesta defectuosa a clomifeno. A nivel pituitario, se ha descrito una secreción basal disminuida de LH y FSH, sobre todo considerando el grado de fallo gonadal. En las gonadas se han identificado varios defectos enzimáticos que conducirían a una menor producción de testosterona (TST). Además los niveles de *sex hormone binding globulin* (SHBG) están elevados debido a un aclaramiento hepático

disminuido, reduciéndose la fracción de TST libre, forma biológicamente activa. También la hiperprolactinemia, frecuente entre pacientes con descompensación hepática severa puede desempeñar un papel en el hipogonadismo de estos enfermos. Finalmente, hay un estado de hiperestrogenismo, probablemente debido a un aumento en la conversión periférica de andrógenos a estrógenos y a un metabolismo hepático disminuido (como resultado del shunt porto-sistémico, los andrógenos suprarrenales y los estrógenos del sistema venoso portal, escapan del aclaramiento hepático y proporcionan sustrato para la aromatización periférica hacia estrógenos) (107).

Puesto que la osteoporosis afecta más a mujeres que a hombres, la mayoría de los trabajos que estudian la relación entre esteroides sexuales gonadales y masa ósea se ha enfocado en el efecto de los estrógenos sobre el hueso. Sin embargo, los andrógenos afectan directamente el hueso, vía interacciones con los receptores de andrógenos de las células óseas, e indirectamente al unirse, después de su aromatización, a los receptores estrogénicos ER α y ER β . Parece que los andrógenos ejercen los efectos principales en hueso trabecular por aromatización local a estrógenos. Tanto andrógenos como estrógenos preservan el hueso trabecular disminuyendo la osteoclastogénesis, previniendo la apoptosis de los osteoblastos y estimulando la de los osteoclastos. Los hombres con niveles bajos de testosterona tienen menor densidad ósea que controles sanos, especialmente a nivel de hueso trabecular. El tratamiento sustitutivo con andrógenos aromatizables, ha mostrado beneficio a nivel del esqueleto (aumento de la DMO) sólo en varones con hipogonadismo franco, y tan sólo un efecto marginal, en caso de haberlo, en el caso de hipogonadismo parcial. Además, dada la evidencia creciente de que muchos de los efectos de los andrógenos en el hueso se deben a la aromatización de estrógenos, es posible que los andrógenos sintéticos no aromatizables tengan un efecto negativo en el metabolismo óseo debido a la supresión de testosterona (y estrógenos) endógenos (108).

Por otra parte, la disminución de inhibinas y el aumento de la FSH encontrados cuando comienza a declinar la función gonadal, pueden contribuir igualmente a la pérdida de hueso que se produce durante la menopausia y en los varones con la edad. En un estudio recientemente publicado (109) en el que participaron 156 hombres, se encontraron menores concentraciones de inhibina B en varones con osteoporosis, aunque no hubo diferencia en las concentraciones de testosterona entre los pacientes con o sin osteoporosis. Estos datos sugieren que, antes de que se observen cambios en la producción de testosterona, la disminución en la producción de inhibina B, puede ser el primer elemento que señala el empeoramiento de la función testicular en hombres y que contribuye a la pérdida

de hueso, hallazgo similar al observado en mujeres perimenopausicas. La disminución de la inhibina B puede tener efectos directos en el remodelado óseo, aumentando el turnover y la pérdida neta de hueso. Esa disminución de inhibina B se acompaña de un incremento de FSH debido a la pérdida del feedback hipofisario que ejerce la inhibina. El aumento de FSH también se asoció en este estudio a una disminución de la DMO, lo que apoya los datos recientes de que la FSH tiene efectos directos en el metabolismo óseo independientemente de los esteroides sexuales, actuando sobre los osteoclastos e incrementando la resorción ósea. También se encontró en este estudio una asociación positiva entre la LH y la DMO en el análisis de regresión múltiple. Poco se conoce acerca de los efectos que la LH ejerce en el metabolismo óseo. Se han descrito receptores de LH en los osteoblastos y se cree que la pérdida de hueso observada con la edad en modelos animales knockout para el receptor de LH, puede deberse, al menos en parte, a pérdida de la señal de LH, lo que añade una complejidad extra a la regulación del remodelado óseo (109).

Algunos autores recomiendan tratamiento hormonal en la osteoporosis postrasplante en hombres y mujeres premenopáusicas con hipogonadismo, siempre que no existan contraindicaciones (110).

I.4.2.4 Evaluación de pacientes con riesgo de osteoporosis postrasplante

El manejo adecuado de la patología ósea postrasplante implica tanto optimización de la salud ósea antes del trasplante como prevención de la pérdida de hueso después del trasplante.

En todos los pacientes en lista de espera para trasplante de órganos se debería realizar una DMO basal y anualmente durante el tiempo de espera, si procede, así como una radiografía lateral de columna para descartar fracturas vertebrales. Se recomienda el siguiente protocolo o similares (12, 110):

a) Pretrasplante

1. Pruebas de laboratorio basales:
 - a. Calcio, fósforo, fosfatasa alcalina total y ósea, creatinina, 25-OH vitamina D, PTH, TSH, proteinograma. Testosterona total, testosterona biodisponible y LH o estradiol y FSH.
 - b. Calciuria en orina de 24 h.
2. DMO lumbar y de cadera anualmente antes del trasplante.
3. Radiografía lateral de columna dorsolumbar.
4. Recomendar ejercicio físico moderado.
5. Mantener un buen estado nutricional.

6. Asegurar una ingesta adecuada de calcio (1500 mg/día) y vitamina D (400-800 UI/día). Asegurar niveles plasmáticos adecuados de 25-OH vitamina D.
7. Prevenir hipercalcemia. Si un paciente que no toma diuréticos de asa tiene hipercalcemia (>250 mg/día), añadir hidroclorotiazida 25 mg/d.
8. Tratar el hipogonadismo si está presente y no contraindicado.
9. Seguimiento del paciente basado en los resultados de la DMO, de la existencia o no de fracturas y de los factores de riesgo asociados.

b) Prevención de la pérdida de hueso postrasplante

Todos los pacientes que hayan recibido un trasplante de órganos, deberían tener una DMO basal en el momento del trasplante y anualmente después hasta que la DMO sea estable. Sería adecuado protocolizar en cada centro las pruebas de laboratorio necesarias para el estudio del metabolismo mineral postrasplante así como para descartar otras causas secundarias de osteoporosis.

El desafío de cara al futuro es alcanzar inmunosupresión adecuada sin glucocorticoides, y con fármacos que no tengan efectos adversos en el hueso. Esta aproximación, junto a una mejoría en la salud ósea antes del trasplante serían estrategias efectivas para disminuir la osteoporosis postrasplante (111).

Se han estudiado varios fármacos antirresortivos para la prevención de la osteoporosis postrasplante hepático. Muchos de estos estudios se han realizado con un escaso número de pacientes, no se han aleatorizado o no se han comparado con grupo control. Además, los pacientes no se han seleccionado en base a un determinado T-score o factor de riesgo (más allá del trasplante), por lo que no hay consenso en cuanto a los candidatos al tratamiento médico o al fármaco de elección.

Con respecto a los candidatos a tratamiento, dada la pérdida acelerada de masa ósea que ocurre inmediatamente después del trasplante, muchos expertos recomiendan tratamiento preventivo para todos los pacientes que reciben trasplante de órgano sólido, independientemente de la DMO pretrasplante (104, 110, 112). Esta aproximación se apoya en datos observacionales que muestran un solapamiento en los valores de DMO pretrasplante entre los pacientes que presentan fractura postrasplante y los que no (80),(101).

Otra aproximación al manejo de pacientes que reciben un trasplante es aplicar las guías clínicas empleadas para la prevención de la osteoporosis inducida por glucocorticoides (110). Existen varias guías clínicas destinadas a tal fin, globalmente sugieren tratamiento preventivo para aquellos pacientes con factores de riesgo de osteoporosis y fracturas (edad ≥ 65 años, fractura por fragilidad previa) o pacientes sin otros factores de riesgo en los que el T-score es ≤ -1 .

En general, para la prevención de la osteoporosis postrasplante se recomienda el tratamiento con bisfosfonatos (110). Aunque hay datos contradictorios tanto los bisfosfonatos orales como los intravenosos parecen ser efectivos en este tipo de pacientes. El tratamiento se debería iniciar inmediatamente después del trasplante.

Se han realizado estudios con varios bisfosfonatos en pacientes con trasplante hepático (Alendronato, Zoledronato, Pamidronato), sin embargo no hay ningún trabajo publicado hasta el momento, que conozcamos, que estudie la eficacia del Risedronato en pacientes sometidos a este tipo de trasplante.

Existe también controversia en cuanto a la duración del tratamiento en pacientes trasplantados. Dado que la DMO lumbar empieza a recuperarse en muchos pacientes a los 12 meses del trasplante, el tratamiento a largo plazo puede ser innecesario (113). La duración del tratamiento dependerá de las características del paciente, como retirada de tratamiento esteroideo, presencia de otros factores de riesgo de baja masa ósea y fracturas así como de la información aportada por la medición de la DMO.

Para el seguimiento postrasplante, en aquellos pacientes que requieren tratamiento continuado con glucocorticoides (prednisona ≥ 5 mg/día), se recomienda medir la DMO anualmente. En los pacientes que han finalizado el tratamiento esteroideo, se puede realizar densitometría anualmente durante los dos primeros años después del trasplante, y cada dos o tres años posteriormente, en función de las características del paciente.

1.5 Vitamina D y hepatopatías

La actividad biológica de la vitamina D se ha asociado tradicionalmente con la homeostasis del calcio y del fósforo y con el mantenimiento de la arquitectura del esqueleto. El descubrimiento de que la mayoría de tejidos y células del organismo presentan receptores de vitamina D ha permitido comprender muchas de sus funciones previamente desconocidas, como el papel que puede desempeñar en la disminución del riesgo de muchas enfermedades crónicas, incluyendo cáncer, enfermedades autoinmunes, infecciosas y cardiovasculares (41). Hay dos formas bioequivalentes de vitamina D: la vitamina D2 procedente de fuentes vegetales (dieta o suplementos) y la vitamina D3 (endógena, sintetizada desde el colesterol, por medio de la exposición solar y exógena, procedente de fuentes animales). La principal fuente de vitamina D es la luz del sol, que inicia la conversión de 7-dehidrocolesterol en la piel a vitamina D3 (colecalciferol). La vitamina D3 en la piel se transporta al hígado unida a una proteína transportadora específica para vitamina

D (DBP) y con menor afinidad a la albúmina (114). En general, para el tratamiento del déficit de vitamina D se emplea vitamina D3. La cantidad total de 25-OH vitamina D (25 OH Vit D) plasmática (la suma de la 25 OH vitamina D2 y la 25 OH vitamina D3) es el indicador adecuado de las reservas de vitamina D. Se consideran niveles suficientes de 25 OH Vit D valores superiores o iguales a 30 ng/ml (41).

Numerosos trabajos de la literatura encuentran niveles bajos de 25-OH vitamina D en pacientes hepatópatas. Tanto la DBP como la albúmina se producen en el hígado, y los niveles de estas proteínas disminuyen en pacientes con cirrosis. Los niveles disminuidos de vitamina D en pacientes con hepatopatías se deben en parte a una menor producción de proteínas transportadoras (115). Sin embargo, la DBP normalmente tiene un exceso de capacidad de ligar la vitamina D, con menos del 5% de los posibles sitios de unión ocupados (e incluso menor porcentaje en el caso de la albúmina) (116). Incluso si se produjese una reducción del 50% en los niveles de DBP, como se ha observado en pacientes con cirrosis, esta reducción no sería suficiente para causar bajos niveles de vitamina D (115). Por tanto, los niveles disminuidos de vitamina D en las hepatopatías crónicas, se relacionan con mayor probabilidad con déficit en el aporte de vitamina D, por factores ambientales y dietéticos. No se ha encontrado correlación entre la DBP y los niveles séricos de 25-OH vitamina D en pacientes con cirrosis (117).

Puesto que el hígado es el principal lugar de 25 hidroxilación de vitamina D, el metabolismo hepático alterado de la vitamina D es otra hipótesis factible que explicaría los bajos niveles de 25-OH vitamina D observados en pacientes con cirrosis. Esta hipótesis ha causado importante controversia (116). Varios estudios en humanos (118) y en animales (119) han mostrado que, siempre que llegue suficiente sustrato al hígado, la 25 hidroxilación de la vitamina D no se ve afectada en pacientes con cirrosis o colestasis, aunque sí se ve afectada en pacientes con fallo hepático terminal. Por tanto la enzima 25 hidroxilasa se considera difícil de alterar (119), siempre que haya una cantidad suficiente de hepatocitos funcionantes.

Con respecto al papel de la circulación enterohepática en el mantenimiento de los niveles de vitamina D los datos son igualmente controvertidos. Varios estudios sugieren que los metabolitos biliares de la vitamina D son mayoritariamente inactivos, con menos del 4% presentes como 25-OH vitamina D (120). En las hepatopatías colestásicas disminuyen los niveles de las vitaminas liposolubles, debido al efecto combinado de una menor absorción de estas vitaminas y de la interrupción de la circulación enterohepática. Aunque la malabsorción grasa podría justificar en parte los niveles disminuidos de 25-OH D hallados en pacientes con hepatopatías colestásicas no debe desempeñar un papel

principal dado que en las hepatopatías virales o alcohólicas también es común el déficit de vitamina D (121). De hecho, el déficit de vitamina D es más común que lo que se pensaba, especialmente entre adolescentes, mujeres y ancianos (41).

En varios estudios, los niveles de 25-OH vitamina D son predictores independientes de la DMO en cadera tanto en pacientes con cirrosis (122) como en mujeres posmenopáusicas con osteoporosis (123). Algunos autores han referido osteomalacia asociada a hiperparatiroidismo secundario en pacientes con cirrosis (124), pero la osteomalacia es infrecuente y aparece sólo después de un déficit de vitamina D severo y prolongado.

Por otra parte, la forma activa de la vitamina D, el calcitriol, ejerce sus funciones por medio del receptor de vitamina D (VDR), factor de transcripción dependiente de ligando que pertenece a la familia de los receptores nucleares de hormonas esteroideas/tiroideas. Los polimorfismos genéticos del VDR se asocian con la DMO (125). También se ha descrito una asociación significativa entre los polimorfismos del VDR y los cambios de DMO observados en el postrasplante hepático. Pacientes con genotipo Bb o BB mostraron una pérdida ósea vertebral sustancialmente mayor que pacientes con genotipo bb (126).

Tratamiento con vitamina D en pacientes con cirrosis.

Los estudios acerca de la eficacia del tratamiento con vitamina D en pacientes con cirrosis tienen varias carencias: falta de aleatorización y de grupo control, escaso número de pacientes, predominio de cirrosis biliar primaria, pobre representación de hepatitis viral, ausencia de datos de fracturas (127-129). La debilidad en el diseño de estos estudios unido a los diferentes resultados obtenidos, hacen que la eficacia del tratamiento con vitamina D en la enfermedad ósea asociada a la cirrosis sea controvertida.

Aunque de los trabajos publicados hasta el momento no se puede extraer la conclusión de que el tratamiento con vitamina D influya en la progresión de la enfermedad ósea en pacientes con cirrosis, casi todos los autores (117),(130),(131) incluyendo la Asociación Americana de Gastroenterología (121), recomiendan la suplementación con calcio y vitamina D en este tipo de pacientes.

OBJETIVOS

II. OBJETIVOS

1. el objetivo principal de este estudio es evaluar el efecto del tratamiento durante un año con Risedronato 35 mg/semanal vía oral sobre la pérdida de densidad mineral ósea en pacientes sometidos a trasplante hepático con baja masa ósea (osteopenia u osteoporosis).
2. los objetivos secundarios son:
 - analizar el efecto de RSN sobre los marcadores de remodelado óseo en estos pacientes.
 - estudiar la evolución de las hormonas calciotropas PTH y 25-OH vitamina D durante el primer año después del trasplante.
 - determinar la eficacia de RSN en la prevención de fracturas durante el primer año postrasplante.

MATERIAL Y METODOS

III.MATERIAL Y MÉTODOS

III.1 Ámbito y sujetos del estudio

Para la realización de este estudio se han incluido pacientes que recibieron trasplante hepático en el hospital Universitario 12 de octubre de Madrid. El estudio fue aprobado por el Comité Ético del centro hospitalario.

El periodo de reclutamiento fueron 26 meses. Entre enero de 2006 y marzo de 2008 se realizaron 212 trasplantes hepáticos en nuestro hospital.

III.2 Criterios de inclusión y exclusión

Los **criterios de inclusión** fueron:

- presentar T-score de DMO <-1 DE en columna lumbar y/o cadera (criterios de osteopenia de la OMS)
- aceptar mediante consentimiento informado participar en el estudio.

Los **criterios de exclusión** fueron:

- serología VIH positiva.
- enfermedad gastrointestinal significativa.
- edad inferior a 18 años.
- insuficiencia renal grave definida por aclaramiento de creatinina inferior a 30 ml/min.
- haber recibido tratamiento con bisfosfonatos u otros fármacos que afecten el metabolismo óseo (calcitriol, esteroides sexuales) en los 12 meses previos.
- haber transcurrido más de 30 días desde la realización del trasplante hasta la valoración densitométrica.
- padecer alguna patología ósea diferente de osteopenia/osteoporosis.
- presentar hipocalcemia analítica.

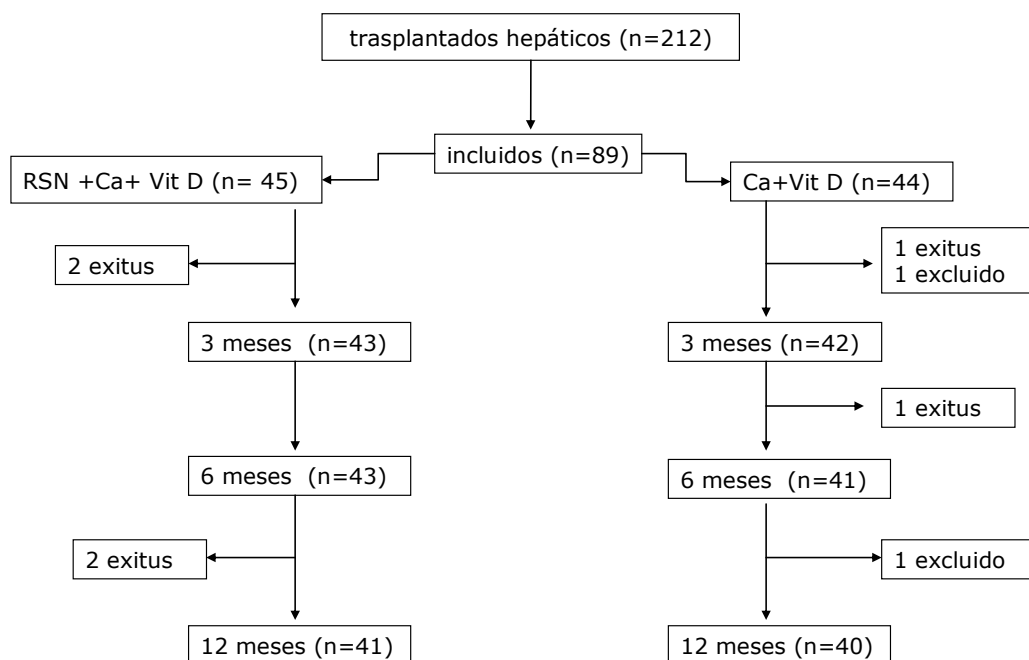
III.3 Diseño del estudio

Los pacientes incluidos fueron aleatoriamente asignados al grupo de tratamiento. Se realizó un muestreo aleatorio simple mediante el procedimiento *Survey select* de *SAS enterprise guide*.

El grupo intervención recibió Risedronato (Actonel®, Aventis) 35 mg en administración única semanal vía oral, tomado con agua, 30 minutos antes de la primera ingesta del día, 1000 mg de calcio elemento (carbonato cálcico) y 800 UI de vitamina D repartidos en 2 dosis (Ideos®, Vita) diariamente. El grupo control

1000 mg de calcio elemento (carbonato cálcico) y 800 UI de vitamina D repartidos en 2 dosis (Ideos®, Vita).

Figura 7. Diseño del estudio.



III.4 Recogida de datos

En la primera visita se realizó un cuestionario acerca de datos de la historia clínica relacionados con la hepatopatía, así como otros datos que pudieran influir sobre el metabolismo óseo, incluido cuestionario de ingesta dietética de calcio semanal (132) y se realizó exploración física.

Los datos recogidos fueron los siguientes:

- 1- **sexo.**
- 2- **edad.**
- 3- años de **evolución de la hepatopatía** desde su diagnóstico.
- 4- **etiología de la hepatopatía:** VHC, VHB, enólica, autoinmune, enólica+vírica, otras.
- 5- **estadio de Child:** A, B, C.
- 6- **hábitos tóxicos:**

- **hábito enólico** (no bebedor/ bebedor). En caso de ser bebedor se interrogaba acerca de la ingesta y se cuantificaba en gramos de alcohol/día
 - **hábito tabáquico** (no fumador/ fumador). En caso de ser fumador, se interrogaba acerca del número de cigarrillos/día.
- 7- **ingesta de calcio promedio semanal (mg)**: el cuestionario realizado es una modificación del cuestionario de frecuencia alimentaria de Magkos y cols. (132)
- 8- **patologías asociadas:**
- Diabetes Mellitus
 - Hipertensión arterial
 - Dislipidemia
 - Hipertiroidismo
 - Úlcus péptico
 - Patología articular y ósea
- 9- **menopausia en mujeres:** (si/ no/ tiempo de evolución)
- 10- **fracturas** (previas al trasplante/postrasplante). Una fractura previa hace referencia a una fractura ocurrida en la vida adulta de manera espontánea o a una fractura causada por un traumatismo que, en un individuo sano, no se hubiese producido. Se considera fractura tanto a aquella detectada por simple hallazgo radiológico (fractura morfométrica) como a aquellas con repercusión clínica.
- 11- **práctica de ejercicio físico semanal:**
- vida sedentaria
 - actividad leve: práctica de actividades físicas de 2 a 3 horas semanales
 - actividad moderada: práctica de actividades físicas más de 4 horas semanales

Después de la primera valoración los pacientes fueron evaluados de nuevo a los 3, 6 y 12 meses. En cada visita se interrogaba acerca del cumplimiento terapéutico, de la posible aparición de fracturas y de los eventuales efectos adversos del tratamiento.

Se recogieron además los siguientes datos: fecha del trasplante, complicaciones inmediatas y tardías, días de hospitalización durante el primer año, tratamientos recibidos y episodios de rechazo.

III.5 Métodos

III.5.1 Protocolo de visitas

La tabla 2 muestra el protocolo de visitas realizado durante el seguimiento. La tabla 3 refleja el cuestionario de ingesta de calcio con la dieta.

Tabla 2. Protocolo de visitas.

	Visita Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Anamnesis, cuestionario	X			
Exploración física	X			
Bioquímica general	X	X	X	X
Perfil de remodelado óseo en sangre y orina	X	X	X	X
Estudio hormonas sexuales	X			X
DXA lumbar y femoral	X		X	X
Radiografía lateral columna	X			X
Registro de datos clínicos	X		X	X
Cumplimiento terapéutico	X	X	X	X

Tabla 3. Cuestionario de ingesta de calcio en dieta

NOMBRE:		FECHA:	
Tipo de alimento	Medida casera	Calcio (mg) por medida casera	Medidas caseras por semana
LÁCTEOS Y DERIVADOS			
Leche (entera, desnatada o semidesnatada)	1 taza	250 ml	292
Yogur natural	1 yogur	125 g	155
Queso manchego curado	1 loncha	50 g	600
Queso manchego semicurado	1 loncha	50 g	350
Queso de Burgos	1 loncha	50 g	93
Queso en porciones	1 quesito	15 g	45
Cuajada	1 cuajada	100 g	60
Natillas/Flan	1 unidad	100 g	140
Petit Suisse	1 unidad	50 g	40
Helados	1 unidad	100 g	150
PAN Y CEREALES			
Pan blanco, integral	1 panecillo	40 g	40
Pan Bimbo	1 rebanada	25 g	31
Galletas María	4-5 unids	30 g	35
LEGUMBRES Y FRUTOS SECOS			
Almendras	1 puñado	50 g	127
Avellanas	1 puñado	50 g	100
Nueces, pasas	1 puñado	50 g	80
Garbanzos	1 ración	60 g	87
Judías blancas, pintas	1 ración	60 g	78
Lentejas	1 ración	60 g	36
PESCADOS Y MARISCOS			
Sardinas en aceite	1 lata	120 g	400
Bacalao, arenque, sardinas	1 ración	100 g	60
Mejillones, calamares	1 ración	100 g	80
VERDURAS Y FRUTAS			
Acelgas	1 ración	100 g	150
Cardo	1 ración	100 g	114
Espinacas	1 ración	100 g	60
Judías verdes	1 ración	100 g	65
Lechuga, escarola	1 ración	100 g	62
Naranja	1 pieza	200 g	50
Pera	1 pieza	200 g	25
Manzana	1 pieza	200 g	30
VARIOS			
Pizza	1 porción	100 g	240
Huevo	1 pieza	70 g	35

III.5.2 Parámetros antropométricos

Al inicio del estudio se midieron el peso (kg), la talla (cm) y el índice de masa corporal: $IMC = \text{peso (kg)} / \text{Talla (m)}^2$. El IMC se considera normal si sus

valores se encuentran entre 18,5 y 24,9 kg/m², sobrepeso entre 25 y 29,9 kg/m² y obesidad para valores superiores o iguales a 30.

III.5.3 Variables analíticas

En todas las visitas se realizó extracción de sangre venosa en ayunas (entre las 8:00 y las 9:00 h) y se determinaron los valores de glucosa, creatinina, proteínas totales, albúmina, calcio, fósforo, bilirrubina, GOT, GPT, GGT, FA y LDH. Se midieron las hormonas calciotropas parathormona (PTH) y 25-OH vitamina D así como los marcadores de remodelado óseo: propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP), Beta-crossLaps (β-CTX), osteoprotegerina (OPG) y ligando del receptor activador del factor nuclear kappa (RANK-L) en sangre y desoxipiridinolina (Dpyr) en segunda orina de la mañana.

Además, en la primera visita se determinó la calciuria en orina de 24 horas, y en la primera y última visitas los niveles de FSH, LH, 17-β estradiol (en mujeres) y testosterona (en hombres).

Las distintas variables analíticas se determinaron de la siguiente forma:

BIOQUÍMICA ELEMENTAL

Se empleó autoanalizador (Modular, Roche). Para la calibración de los procedimientos de medida incorporados a los analizadores Modular se utilizó el calibrador CFAS (Calibrator for Automated Systems) (Roche). Para la verificación de las mediciones se emplearon los materiales de control Precinorm y Precipath (Roche).

HORMONAS CALCIOTROPAS

Calcidiol. 25 (OH)-VITAMINA D.

Se determinó por técnica de inmunoensayo enzimático (IDS) manual con lavado y lectura automática. El método presenta una sensibilidad analítica de 1,0 ng/ml y una imprecisión total que oscila entre un 4,6 y un 8,7% de coeficiente de variabilidad (CV). El rango de normalidad es de 13 a 58 ng/ml.

PTH

La determinación de PTH intacta en suero se lleva a cabo mediante un ensayo inmunométrico con detección quimioluminiscente en un equipo IMMULITE 2000 (DPC). La sensibilidad analítica es de 3 pg/ml y la imprecisión total oscila entre un 4,2 y un 8,8% de CV. El rango de normalidad es de 7 a 57 pg/ml.

MARCADORES DE REMODELADO ÓSEO

Propéptido aminoterminal del procolágeno tipo 1 (P1NP)

Se lleva a cabo mediante un ensayo electroquimioluminiscente tipo sándwich en un equipo ELECSYS 1010 (Roche diagnostics). El método presenta una sensibilidad analítica <5,0 ng/ml y una imprecisión total que oscila entre un 1,6 y un 4,7% de CV. El rango de normalidad es de 20 a 100 ng/ml.

Beta-crossLaps (β -CTX)

Se determinó mediante un ensayo electroquimioluminiscente tipo sándwich en un equipo ELECSYS 1010 (Roche diagnostics). El método presenta una sensibilidad analítica de 0,01 ng/ml y una imprecisión total que oscila entre un 1,6 y un 4,7% de CV. El rango de normalidad es de 0,200 a 0,704 ng/ml.

Desoxipiridinolina (D-PYR)

Se realiza con una muestra de orina de la segunda micción de la mañana. La determinación se lleva a cabo mediante inmunoensayo quimioluminiscente en fase sólida, en un equipo IMMULITE 2000 (SIEMENS). Los resultados se expresan en nanomoles/litro (nM/l) de D-PYR y se normalizan refiriéndolos a la excreción de creatinina urinaria (mM/l). La sensibilidad analítica es de 6 nM/l de D-PYR. El método presenta una imprecisión total que oscila entre un 2,5 y un 11,8% de CV. El rango de normalidad es de 2,3 a 7 nM-mM creatinina.

Osteoprotegerina (OPG)

Se determina mediante ELISA (enzimoinmunoensayo tipo sándwich) (Biomedica). El método presenta una sensibilidad analítica de 0,14 pmol/l y una imprecisión total que oscila entre 4 y 10% de CV. El rango de normalidad es de 2,1 a 6,7 pmol/l.

Ligando del receptor activador del factor nuclear kappa (RANK-L)

Se determina mediante ELISA (enzimoinmunoensayo tipo sándwich) (Biomedica) para la determinación cuantitativa del RANK-L libre humano soluble. El sistema se conoce como "ampli-sRANKL", que aumenta la sensibilidad por amplificación adicional. El método presenta una sensibilidad analítica de 0,02 pmol/l y una imprecisión total que oscila entre un 3 y un 9% de CV. El rango de normalidad es de 0,01 a 0,73 pmol/l.

HORMONAS SEXUALES

Hormona folículo estimulante (FSH)

Se trata de un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en un equipo ELECSYS 2010, (Roche). El método presenta una sensibilidad analítica de 0,10 mUI/ml y una imprecisión total que oscila entre un 2,9 y un 5,3% de CV. Los rangos de normalidad son los siguientes:

Hombres: 1,5-12,4 mUI/ml.

Mujeres: fase folicular 3,5-12,5 mUI/ml; fase ovulatoria 4,7-21,5 mUI/ml; fase lútea 1,7-7,7 mUI/ml. Posmenopausia: 26-135 mUI/ml.

Hormona luteinizante (LH)

Inmunoensayo de electroquimioluminiscencia, realizado en un equipo ELECSYS 2010, (Roche). El método presenta una sensibilidad analítica de 0,10 mUI/ml y una imprecisión total que oscila entre un 1,9 y un 5,2% de CV. Los rangos de normalidad son los siguientes:

Hombres: 1,7-8,6 mUI/ml.

Mujeres: fase folicular 2,4-12,6 mUI/ml; fase ovulatoria 14-95,6 mUI/ml; fase lútea 1,0-11,4 mUI/ml. Posmenopausia: 7,7-59 mUI/ml.

Testosterona (TST)

Se determina por medio de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en un equipo ELECSYS 2010, (Roche). El método presenta una sensibilidad analítica de 0,02 ng/ml y una imprecisión total que oscila entre un 2,2 y un 7,4% de CV. El rango de normalidad en varones es de 2,8 a 8,0 ng/ml.

Estradiol

Se determina por medio de inmunoensayo de electroquimioluminiscencia en un equipo ELECSYS 2010, (Roche). El método presenta una sensibilidad analítica de 5,0 pg/ml y una imprecisión total que oscila entre un 2,3 y un 6,2% de CV.

El rango de referencia en mujeres premenopáusicas varía en las distintas fases del ciclo menstrual. Fase folicular: 10-166 pg/ml, fase ovulatoria 85,8-498 pg/ml, fase lútea 43,8-211. Posmenopausia <10 pg/ml.

III.5.4 Medición de la masa ósea

La técnica empleada para la medición de la masa ósea fue la absorciometría dual de rayos X (DXA). Para ello se utilizó el densitómetro (QDR-4500) HOLOGIC INC. (MA, EEUU). Los valores individuales de densidad mineral ósea (DMO) se expresan en g/cm², T-score y Z-score. La DMO se determinó basalmente, a los seis y a los doce meses de tratamiento. Los cambios se expresan en porcentaje con respecto al valor basal.

El control de calidad se realiza mediante el escaneado diario del fantoma de columna antropomórfico (figuras 8 y 9). El sistema añade los resultados de la

exploración del fantoma a la base de datos y los representa en un gráfico. El resultado es una comparación diaria de 20 medidas, que constituye la base de la autocalibración continua del sistema. El coeficiente de variación (CV) de la DMO en columna lumbar es de 0,35%.

El principio físico de la DXA es la determinación de la transmisión a través del cuerpo de rayos X con energías fotónicas altas y bajas. Debido a la dependencia del coeficiente de atenuación de los rayos X, del número atómico y de la energía fotónica, la determinación de los factores de transmisión con dos energías diferentes permite definir las densidades por áreas de dos tejidos de distinta composición: el tejido mineral óseo y los tejidos blandos. La radiación administrada por los dispositivos DXA es notablemente inferior a la que proporcionan otras exploraciones que utilizan radiaciones ionizantes.

El densitómetro está compuesto por los siguientes elementos:

- a) unidad de exploración, integrada por un generador de rayos X, un sistema de detección de radiaciones gamma -que se desplaza sincrónicamente a lo largo de la superficie de exploración donde se sitúa el paciente- y un ordenador encargado de controlar el sistema, producir la digitalización y análisis de imagen, y aportar los datos densitométricos.
- b) Consola de control, provista de monitor de visualización de imágenes, teclado de control del ordenador, videoimpresora y un sistema de conservación de datos.

El sistema de rayos X está formado por un tubo que emite de forma pulsátil dos haces de 70 y 140 KeV de energía. El proceso de generación de imagen se basa en una escala digital proporcional al conteo de radiación efectuado por el cristal escintilador de yoduro de cesio en cada punto que posteriormente, se refleja en una pantalla en escala de blanco-grises.

El cálculo de la densidad se realiza a través de un proceso matemático que se inicia con la diferenciación del tejido óseo respecto a los tejidos blandos (diferencial de la captación del haz de baja y alta energía), determinación del área explorada, determinación del contenido mineral, calculado a través de la ley general de atenuación de la energía, y con el cociente de ambos, se obtiene la densidad por unidad de superficie.

En nuestro estudio se analizaron las siguientes regiones de diferente composición histológica (figuras 10 y 11):

- a) Columna lumbar (CL): vértebras L1-L4 en proyección antero posterior.
En esta región predomina el componente trabecular o esponjoso.

b) Región proximal del fémur: constituido predominantemente por componente cortical o compacto.

b.1) Cuello femoral (CF)

b.2) Zona trocantérea (TR)

b.3) Zona intertrocantérea (IT)

b.4) Cadera total (CT)

De cada una de esas localizaciones, el densitómetro determina el contenido mineral óseo (gramos) y el área (cm²). A partir de ambos valores, calcula automáticamente la densidad mineral ósea en gramos/cm² (DMO). Se trata por tanto, de una medida de densidad de área y no de una densidad volumétrica. Esto implica que los valores de DMO sólo son comparables entre localizaciones idénticas y entre huesos de similar tamaño.

Para cada sujeto y para cada localización estudiada, se calcularon las puntuaciones T-score y Z-score.

Las fórmulas utilizadas para calcular las puntuaciones T-score y Z-score se indican a continuación:

$$T\text{-score} = (DMO_i - DMO_p) / DE_p$$

Donde DMO_i es la DMO del sujeto, DMO_p es la DMO media coincidiendo con el pico de masa ósea y DE_p es la desviación estándar del pico de masa ósea.

$$Z\text{-score} = (DMO_i - DMO_x) / DE_x$$

Donde DMO_i es la DMO del sujeto, DMO_x es la DMO media de sujetos de igual edad y sexo y DE_x es la desviación estándar del grupo control.

La fórmula empleada para calcular el porcentaje de cambio de la DMO es la siguiente:

$$\text{p.e.}, ((DMO \text{ de la } 2^{\text{a}} \text{ visita} - DMO \text{ de la } 1^{\text{a}} \text{ visita}) / DMO \text{ de la } 1^{\text{a}} \text{ visita}) \times 100.$$

Fig. 8. Fantoma de columna vertebral de control de calidad.

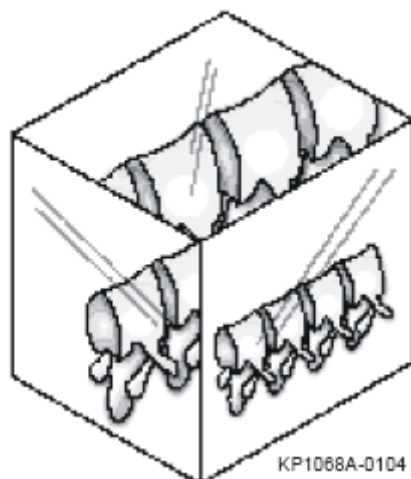


Fig. 9. Posición del fantoma de columna vertebral en el control de calidad diario.

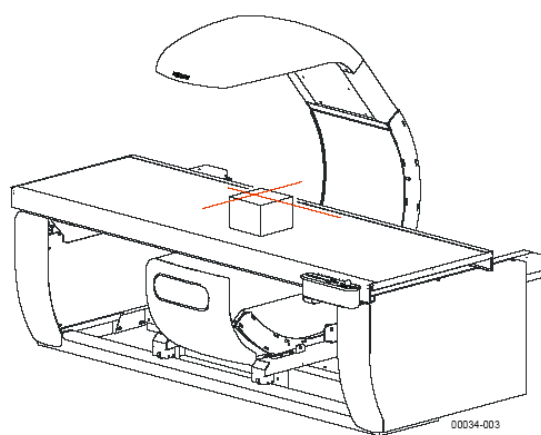


Fig. 10. Posición para evaluación densitométrica de columna vertebral.

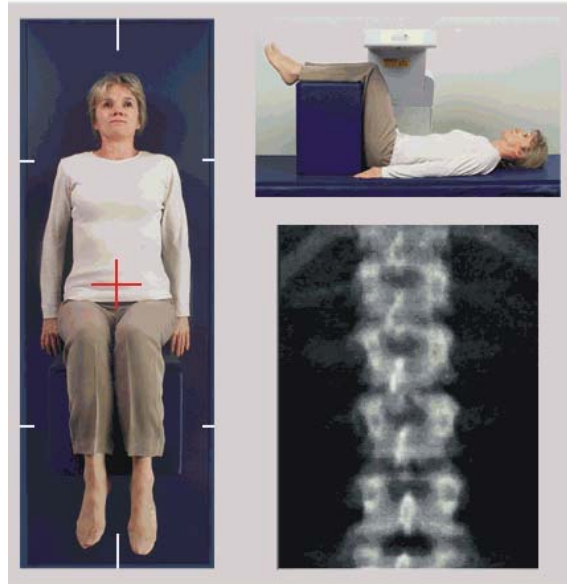
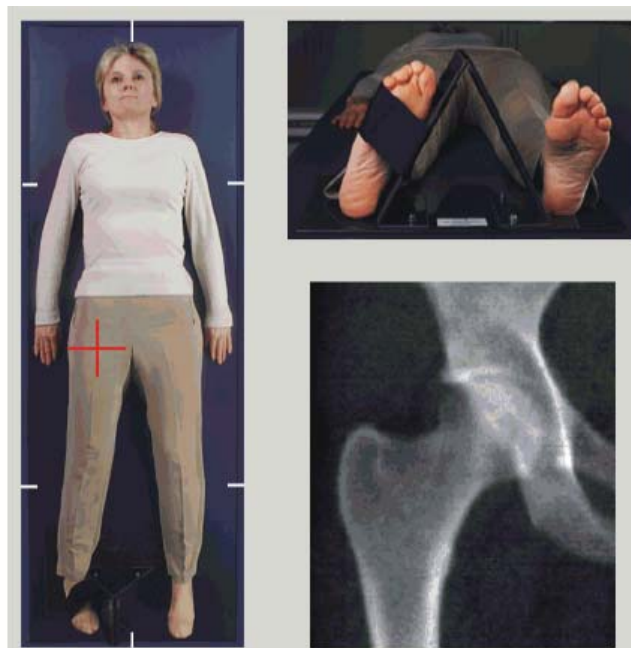


Fig. 11. Posición para evaluación densitométrica de cadera.



III.5.5 Radiología de columna dorsolumbar

Para detectar la presencia de fracturas vertebrales, se realizaron al inicio y al final del estudio radiografía lateral de columna dorsal centrada en D7 y de columna lumbar centrada en L2. Se empleó el método semicuantitativo de Genant (133) para la evaluación de fracturas.

Según el método descrito por Genant, se diagnosticó una fractura vertebral cuando hubo una reducción $\geq 20\%$ en la altura anterior, media o posterior del cuerpo vertebral. Se analizan las vértebras torácicas y lumbares desde T4 a L4.

III.5.6 Tratamiento inmunosupresor

Todos los pacientes estaban sometidos al protocolo de inmunosupresión postrasplante seguido en nuestro hospital, que incluye la doble terapia con tacrolimus y corticosteroides.

La pauta con tacrolimus se inicia a dosis de 0.15 mg/kg/día dividido en dos tomas, ajustando la dosis posteriormente en función de los niveles (niveles deseables: 10-15 ng/ml durante el primer mes postrasplante, 10 ng/ml durante los meses segundo y tercero, 5-10 ng/ml durante el primer año).

La pauta de esteroides comienza con 500 mg iv de metilprednisolona intraoperatorio, pasando después a prednisona vía oral y reduciendo progresivamente la dosis según evolución clínica con el objetivo de retirarlos al final del tercer mes postrasplante.

En caso de rechazo se administra un choque de esteroides a dosis de 1gr/día de metilprednisolona durante 3 días con pauta descendente y se añade al tratamiento micofenolato 1gr/12 horas.

Se midieron las dosis de esteroides, tacrolimus y micofenolato acumuladas hasta la realización de la primera densitometría (momento en que se iniciaba el tratamiento, después de la aleatorización), de la segunda (cuando habían transcurrido 6 meses desde el inicio del tratamiento) y de la tercera densitometría (cuando habían transcurrido 12 meses).

Se anotó el número de rechazos agudos, confirmados histológicamente mediante biopsia hepática. Su diagnóstico conlleva un aumento de la dosis de fármacos inmunosupresores.

III.6 Determinación del tamaño muestral y análisis estadístico

El tamaño de la muestra se calculó para detectar diferencias entre ambos grupos del 3% en el porcentaje de cambio en la DMO lumbar y de cadera desde el inicio del estudio hasta los 12 meses, con un poder estadístico del 80% y una p de 0,05. Se requerían 40 pacientes por grupo. Anticipándonos a un 10% de pérdidas, estimamos que se deberían incluir 88 pacientes. Cada paciente fue informado acerca de la problemática de su enfermedad, la naturaleza del estudio así como la voluntariedad de participar en él pudiendo abandonarlo cuando deseara.

Los datos fueron analizados con el programa SPSS versión 11.0 (SPSS, Chicago, IL). El análisis se realizó por intención de tratamiento (ITT) y por protocolo (PP).

Los datos basales y del seguimiento de las variables cuantitativas se describen como media y desviación estándar. Las variables cualitativas se reflejan en porcentajes.

Se usaron test de ji-cuadrada para comparar variables categóricas y t de Student para muestras independientes en el caso de variables cuantitativas. La relación entre variables cualitativas de más de dos categorías y variables cuantitativas se analizó mediante ANOVA. La asociación entre variables cuantitativas se determinó mediante el coeficiente de correlación de Pearson.

La evolución de las variables analíticas, la DMO, los MRO, PTH y vitamina D se analizó mediante ANOVA de efectos mixtos (diseño grupo x tiempo con medidas repetidas en el factor tiempo). Los valores perdidos no se sustituyeron.

Los cambios en la DMO y en los marcadores de remodelado óseo entre la situación basal y los 3, 6 y 12 meses se presentan como porcentajes de cambio (p.ej: $((\text{valor de 12 meses} - \text{valor basal}) / \text{valor basal}) \times 100$). El análisis para los cambios de DMO se realizó de forma independiente para cada subregión del fémur proximal.

Para controlar el efecto del sexo y variables asociadas se repitieron los análisis incluyendo al sexo como factor, junto con el tratamiento en un ANOVA de clasificación doble.

RESULTADOS

IV. RESULTADOS

IV.1 Estudio transversal

IV.1.1 Variables antropométricas. Hepatopatía. Antecedentes personales.

En las siguientes tablas se muestran los distintos parámetros evaluados en los 89 pacientes que inicialmente participaron en el estudio, por grupo de tratamiento.

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a variables antropométricas (tabla 4), características de la hepatopatía (tabla 5), hábitos tóxicos, otros antecedentes personales y grado de actividad física (tabla 6).

Tabla 4. Variables antropométricas (basal)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=45)	calcio+vitamina D (n=44)	p
Edad (años)	57,93±6,52	54,68±8,85	0,052
Sexo (%)			0,079
-masculino	32 (71%)	38 (86%)	
-femenino	13 (29%)	6 (14%)	
Peso (kg)	69,65±16,79	71,57±13,90	0,567
Talla (metros)	1,67±0,10	1,68±0,79	0,481
IMC (kg/m ²)	24,59±4,55	25,21±4,25	0,524
Obesidad (%)	8 (20%)	7 (17%)	0,458
Sobrepeso (%)	7 (17,5%)	12 (29%)	
Normal (%)	25 (62,5%)	22 (54%)	

Tabla 5. Hepatopatía (Etiología, estadio de Child, tiempo de evolución)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=45)	calcio+vitamina D (n=44)	p
Etiología de la hepatopatía (%)			0,142
-enólica	15 (37%)	11 (30%)	
-VHC	14 (35%)	12 (32%)	
-VHB	2 (5%)	6 (16%)	
-enólica+VHB	0 (0%)	4 (11%)	
-enólica+VHC	4 (11%)	1 (3%)	
-otras	5 (12%)	3 (8%)	
Estadio de Child (%)			0,593
-A	2 (4%)	5 (11%)	
-B	10 (22%)	7 (16%)	
-C	13 (29%)	14(32%)	
-no disponible	20 (44%)	18 (41%)	
Tiempo evolución hepatopatía (años)	8,36±8,89	11,94±11,75	0,133

Tabla 6. Hábitos tóxicos, otros antecedentes personales, estilo de vida

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=45)	calcio+vitamina D (n=44)	p
Hábito tabáquico (año previo al trasplante) (%)			0,345
-fumador	29(66%)	32(80%)	
-no fumador	15(34%)	8(20%)	
Numero cigarrillos (fumadores)	18±12	17±14	0,847
Hábito enólico (año previo al trasplante) (%)			0,079
-bebedor	13 (29%)	6 (14%)	
-no bebedor	32 (71%)	38 (86%)	
Gramos de alcohol/día (bebedores)	63,01±33,31	65,29±56,17	0,912
Hipertensión arterial (%)			0,315
-si	12 (28%)	7 (18%)	
-no	31 (72%)	31 (82%)	
Diabetes mellitus Pretrasplante (%)			0,286
-si	6 (14%)	9 (23%)	
-no	37 (86%)	30 (77%)	
Actividad física pretrasplante (%)			0,699
-vida sedentaria	15 (36%)	12 (31%)	
-actividad leve	22 (54%)	20 (53%)	
-actividad moderada	4 (10%)	6 (16%)	
Ingesta semanal de calcio (mg)	8781,67±3532,19	8358,55±3143,72	0,554

IV.1.2 Variables analíticas

La tabla 7 muestra los parámetros de bioquímica elemental al inicio del estudio.

No se encontraron diferencias entre ambos grupos en ninguna de ellas.

Tabla 7. Bioquímica elemental

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=45)	calcio+vitamina D (n=44)	p
Glucosa (mg/dl)	119,95±56,39	120,05±60,41	0,994
LDH (UI/l)	207,73±65,48	224,90±76,39	0,265
GOT(UI/l)	30,77±21,79	33,67±24,12	0,561
GPT(UI/l)	73,93±53,32	84,13±68,08	0,448
GGT(UI/l)	205,87±186,46	218,59±206,54	0,770
Fosfatasa alcalina(UI/l)	218,24±171,47	237,60±160,03	0,588
Bilirrubina total (mg/dl)	1,53±1,60	1,62±1,06	0,762
Proteínas totales (g/dl)	6,26±0,79	6,14±0,87	0,512
Albúmina (g/dl)	3,47±0,58	3,28±0,57	0,130
Creatinina (mg/dl)	1,14±0,36	1,13±0,42	0,889
Calcio (mg/dl)	8,84±0,59	8,69±0,64	0,298
Calcio corregido(mg/dl)	9,36±0,45	9,41±0,48	0,633
Fósforo (mg/dl)	3,93±0,74	3,81±0,68	0,435
Ácido úrico(mg/dl)	7,24±2,58	6,82±2,39	0,433
Calciuria 24h (mg/24h)	81,69±68,85	74,93±55,80	0,664
Aclaramiento creatinina (ml/min)	84,10±41,51	77,69±40,42	0,537
Aclaramiento creatinina (ml/min) (Cockcroft)	75,18±29,81	88,86±41,72	0,093

IV.1.3 Densidad mineral ósea

En cuanto a la masa ósea, al inicio del estudio, ambos grupos fueron comparables a todos los niveles excepto a nivel de columna lumbar. El grupo RSN presentó una menor DMO y menor T-score a dicho nivel. Estas diferencias desaparecieron en términos de Z-score (tabla 8).

Tabla 8. DMO, T-score, Z-score.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=45)	calcio+vitamina D (n=44)	p
DMO (g/cm ²)			
-lumbar	0,792±0,104	0,844±0,089	0,012
-cuello fémur	0,691±0,106	0,713±0,135	0,389
-fémur total	0,798±0,130	0,842±0,153	0,150
-trocánter	0,617±0,111	0,641±0,123	0,331
-intertrocanter	0,937±0,168	0,987±0,198	0,259
T-score			
-lumbar	-2,61±0,87	-2,14±0,75	0,008
-cuello fémur	-1,68±0,86	-1,58±0,99	0,611
-fémur total	-1,48±0,92	-1,26±1,03	0,269
-trocánter	-1,20±0,93	-1,06±1,00	0,507
-intertrocanter	-1,32±0,96	-1,08±1,06	0,610
Z-score			
-lumbar	-1,78±0,91	-1,67±0,84	0,577
-cuello fémur	-0,67±0,88	0,71±1,04	0,827
-fémur total	-0,89±0,93	-0,82±1,03	0,719
-trocánter	-0,69±0,93	-0,72±1,02	0,879
-intertrocanter	-0,88±0,97	-0,77±1,05	0,610

Aplicando los criterios de la OMS en cuanto a la masa ósea clasificada según T-score (osteoporosis T-score <-2,5; osteopenia T-score entre -1 y -2,5; normal T-score superior a -1), 38% presentaron osteoporosis a nivel lumbar (fig. 12) y 12% a nivel femoral (fig.13). La figura 14 muestra el porcentaje de pacientes osteoporóticos total (osteoporosis lumbar y/o femoral), que fue del 39%. En esta figura no se muestran pacientes con masa ósea normal, puesto que todos los pacientes incluidos tenían osteopenia u osteoporosis al menos en uno de los niveles. La tabla 9 muestra el mismo análisis de los datos diferenciando por grupo de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Figura 12. Osteoporosis/Osteopenia/normal. Lumbar.

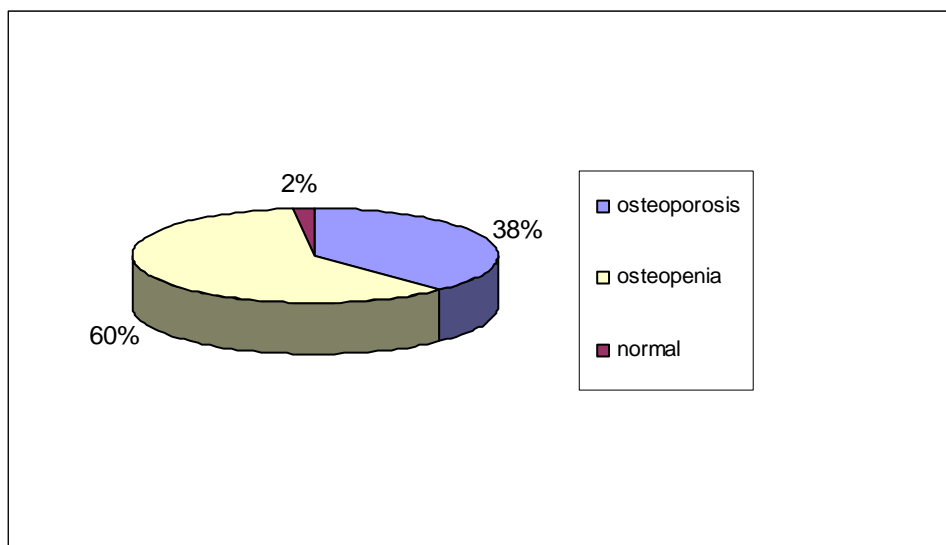


Figura 13. Osteoporosis/Osteopenia/normal. Femoral.

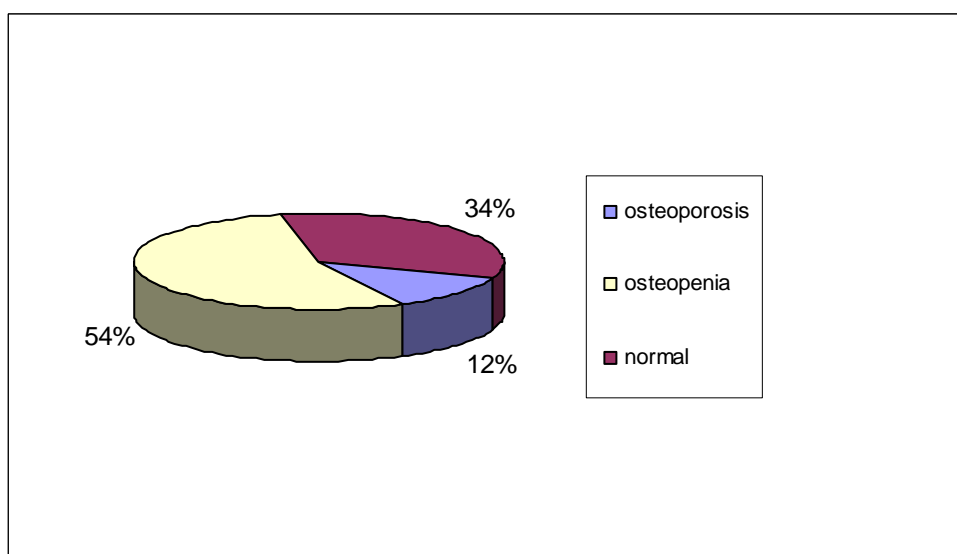


Figura 14. Osteoporosis/Osteopenia. Nivel lumbar y/o femoral.

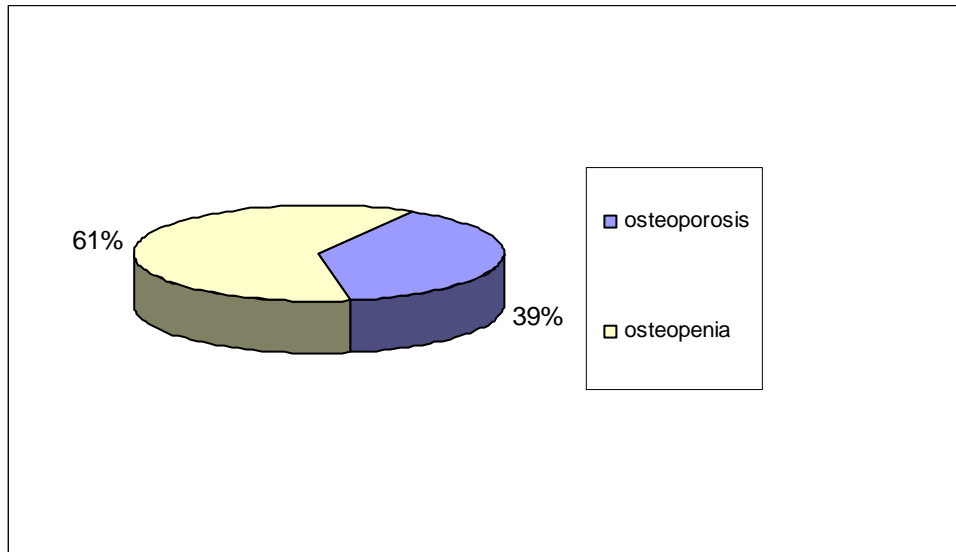


Tabla 9. Osteoporosis/osteopenia/normal según localización. Por grupo de tratamiento.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=45)	calcio+vitamina D (n=44)	P
Lumbar			0,200
-Osteoporosis	20 (44%)	14 (31,8%)	
-Osteopenia	25 (55,6%)	28 (63,6%)	
-Normal	0 (0%)	2 (4,5%)	
Femoral			0,862
-Osteoporosis	6 (13,3%)	5 (11,4%)	
-Osteopenia	25 (55,6%)	23 (52,3%)	
-Normal	14 (31,1%)	16 (36,4%)	
Lumbar y/o femoral			0,317
-Osteoporosis	20 (44,4%)	15 (34,1%)	
-Osteopenia	25 (55,6%)	29 (65,9%)	

La densidad mineral ósea a nivel de columna lumbar (CL), cuello femoral (CF), trocánter (TR), intertrocanter (IT) y femoral total (FT) se correlacionaron entre ellas significativamente ($p < 0,01$) a todos los niveles (tabla 10).

Tabla 10. Correlaciones entre la DMO en los diferentes niveles analizados.

	DMO CL	DMO CF	DMO TR	DMO IT	DMO FT
DMO CL	1				
DMO CF	0,450*	1			
DMO TR	0,551*	0,754*	1		
DMO IT	0,530*	0,775*	0,789*	1	
DMO FT	0,572*	0,859*	0,898*	0,956*	1

*p<0,01

Se encontró una correlación positiva, estadísticamente significativa entre el peso y la talla y la DMO basal a todos los niveles. Con respecto al índice de masa corporal (IMC) se encontró correlación positiva con la DMO a nivel de todas las subregiones femorales, pero no con la DMO lumbar (tabla 11).

Tabla 11. Correlaciones parámetros antropométricos-DMO

	DMO CL	DMO CF	DMO FT	DMO TR	DMO IT
Peso (n=89)	0,344*	0,416*	0,506*	0,497*	0,435*
Talla (n=89)	0,514*	0,309*	0,388*	0,444	0,317*
IMC (n=89)	0,148	0,319*	0,387*	0,336*	0,342*

* p<0,01

La etiología de la hepatopatía, el tiempo de evolución de la misma, y el estadio de Child no se relacionaron con la DMO a ningún nivel. Tampoco se encontró diferencias entre la categoría fumador/no fumador o el número de cigarrillos/día entre los fumadores y la DMO a ningún nivel. Resultados similares se obtuvieron con la categoría bebedor/no bebedor o los gramos de alcohol/día entre los pacientes con hábito enólico. Hubo igualmente ausencia de correlación entre la ingesta semanal de calcio y la DMO.

Al analizar los pacientes según su nivel de actividad física durante el año anterior al trasplante (vida sedentaria, actividad leve, actividad moderada) no se encontraron diferencias en cuanto a DMO.

En la categoría Diabetes mellitus previa al trasplante vs no Diabetes mellitus pretrasplante se encontraron valores de DMO superiores a nivel de CF, FT, TR e IT entre los pacientes diabéticos, pero no alcanzaron significación estadística (tabla 12)

Tabla 12. Valores de DMO según el diagnóstico de Diabetes Mellitus (DM) previa al trasplante.

	No DM pretrasplante (n=67)	DM pretrasplante (n=15)	p
DMO CL (g/cm ²)	0,818±0,102	0,811±0,106	0,806
DMO CF (g/cm ²)	0,694±0,110	0,754±0,173	0,091
DMO TR (g/cm ²)	0,618±0,112	0,664±0,149	0,183
DMO IT (g/cm ²)	0,945±0,177	1,042±0,230	0,074
DMO FT (g/cm ²)	0,806±0,134	0,882±0,191	0,069

Los valores basales de los parámetros analíticos de función hepática: GOT, GPT, GGT, FA y bilirrubina tampoco se correlacionaron con la DMO a ningún nivel. El mismo resultado se observó con el resto de valores de los parámetros de bioquímica básica: proteínas, albúmina, calcio, fósforo, creatinina, aclaramiento de creatinina y calcio en orina de 24 horas.

IV.1.4 Fracturas vertebrales prevalentes

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a prevalencia fracturas vertebrales (tabla 13).

Tabla 13. Fracturas vertebrales prevalentes por grupo de tratamiento.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=45)	calcio+vitamina D (n=44)	p
Fracturas vertebrales prevalentes (%)	19 (44%)	16(37%)	0,510

La prevalencia de fracturas fue similar en ambos sexos. Tampoco se observaron diferencias en la prevalencia de fracturas al analizar los datos según la etiología de la hepatopatía, su tiempo de evolución, el estadio de Child, o los antecedentes de tabaquismo, enolismo y Diabetes mellitus. Similares resultados se obtuvieron al analizar los datos según el peso, la talla y el índice de masa corporal.

IV.1.5 Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a los valores de hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo (tabla 14).

Tabla 14. Hormonas calciotropas y marcadores de remodelado óseo basales.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=45)	calcio+vitamina D (n=44)	p
25-OH Vitamina D (ng/ml)	18,38±6,43	17,34±7,35	0,498
PTH (pg/ml)	50,44±27,36	52,56±29,31	0,739
β-CTX (ng/ml)	0,62±0,28	0,72±0,36	0,206
Dpyr (nM/mM Creatinina)	9,49±5,33	11,20±7,10	0,224
P1NP (ng/ml)	83,68±92,14	81,26±75,74	0,926
OPG (pmol/l)	6,14±3,26	5,36±3,12	0,559
RANK-L (pmol/l)	0,23±0,21	0,23±0,19	0,962

25-OH vitamina D: (13-58) ng/ml

PTH: (7-57) pg/ml

β-CTX: (0,200-0,704) ng/ml

Dpyr: (2,3-7) nM-mM Crea

P1NP: (20-100) ng/ml

OPG: (2,1-6,7) pmol/l

RANK-L: (0,01-0,73) pmol/l

No hubo diferencias significativas en los marcadores de remodelado óseo ni en las hormonas calciotropas cuando se analizaron los pacientes según la categoría osteopenia/osteoporosis.

Los marcadores de remodelado óseo (MRO) empleando los datos del número total de pacientes no mostraron correlación con la DMO excepto P1NP cuyos valores basales se correlacionaban positivamente con la DMO a nivel lumbar (coeficiente de correlación 0,305; $p < 0,05$), de cuello femoral (coeficiente de correlación 0,466; $p < 0,01$) y de fémur total (coeficiente de correlación 0,326; $p < 0,05$).

Los niveles basales de las hormonas calciotropas PTH y 25-OH vitamina D tampoco se correlacionaron con la DMO a ningún nivel.

Los MRO apenas mostraron correlación entre sí. D-pyr presentó una débil correlación positiva con β-CTX (coeficiente de correlación 0,289; $p < 0,05$) y P1NP (coeficiente de correlación 0,435; $p < 0,01$). Las hormonas calciotropas PTH y 25-OH vitamina D basales, no se relacionaron ni entre ellas ni con ninguno de los marcadores de remodelado.

Los valores de los MRO, de PTH y de 25-OH vitamina D no mostraron diferencias al analizar los datos según la etiología de la hepatopatía, el tiempo de evolución de la misma y el estadio de Child.

IV.1.6 Hormonas sexuales

No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el estudio de la función sexual en varones (tabla 15). Sin embargo, la función sexual en mujeres fue diferente entre ambos grupos (sólo en valores de FSH), debido al mayor porcentaje de mujeres posmenopáusicas incluidas en el grupo RSN (tabla 16).

Tabla 15. Hormonas sexuales en varones.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=32)	calcio+vitamina D (n=38)	p
FSH	17,62±9,97	15,09±8,93	0,281
LH	16,15±9,09	15,31±11,29	0,743
Testosterona	316,13±120,77	346,77±163,82	0,390

FSH (hombres): (1,5-12,4) mUI/ml

LH (hombres): (1,7-8,6) mUI/ml

Testosterona (hombres): (280-800) ng%

Tabla 16. Hormonas sexuales en mujeres

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=13)	calcio+vitamina D (n=6)	p
FSH	53,07±29,91	21,38±16,81	0,030
LH	35,12±26,27	15,70±20,46	0,134
Estradiol	19,67±7,11	18,20±7,26	0,705
Mujeres posmenopáusicas (%)	13 (100%)	4 (67%)	0,028

FSH (mujeres premenopáusicas): (3,5-12,5) mUI/ml;

FSH (mujeres posmenopáusicas): (26-135) mUI/ml

LH (mujeres premenopáusicas): (2,4-12,6) mUI/ml

LH (mujeres posmenopáusicas): (7,7-59) mUI/ml

Estradiol (mujeres premenopáusicas): (10-261) pg/ml

Estradiol (mujeres posmenopáusicas): <10 pg/ml

La FSH, considerando el número total de pacientes se correlacionó de forma negativa con la DMO a todos los niveles. La LH mostró una correlación negativa con la DMO tan sólo a nivel lumbar y trocantéreo (tabla 17). Los niveles de TST en varones y el estradiol en mujeres no se correlacionaron con la DMO a ningún nivel.

Al analizar los valores de FSH y LH por sexo únicamente se encontró correlación negativa entre la FSH en mujeres y la DMO de cuello femoral.

Los años transcurridos desde la menopausia en las mujeres se correlacionaron de forma negativa con la DMO a nivel lumbar (tabla 17).

Tabla 17. Correlación entre FSH, LH y valores de DMO.

	DMO CL	DMO CF	DMO FT	DMO TROC	DMO IT
FSH (n=89)	-0,382**	-0,245*	-0,352**	-0,383**	-0,308**
LH (n=89)	-0,258*	-0,105	-0,154	-0,231*	-0,127
FSH en varones (n=70)	0,126	0,027	-0,080	-0,162	-0,061
FSH en mujeres (n=19)	-0,371	-0,483*	-0,429	-0,397	-0,385
LH en hombres (n=70)	0,038	0,145	0,055	0,007	0,030
LH en mujeres (n=19)	-0,263	-0,339	-0,216	-0,291	-0,149
Tiempo postmenopausia (n=17)	-0,551**	-0,223	-0,210	-0,174	-0,228

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

No se encontraron diferencias en las hormonas sexuales al analizar los datos según la etiología de la hepatopatía, el tiempo de evolución de la misma o el estadio de Child.

IV.1.7 Pacientes perdidos durante el estudio

Seis pacientes fallecieron durante el seguimiento por distintas complicaciones asociadas al trasplante hepático, cuatro pertenecían al grupo que recibía Risedronato (RSN) y dos al grupo que recibía calcio y vitamina D. Un paciente se excluyó del estudio por suspender el tratamiento que había recibido tras la aleatorización e iniciar tratamiento osteoformador (Forsteo®) por prescripción médica en un centro privado. Otro paciente se excluyó del estudio por haberse diagnosticado Síndrome de Crest, un tipo de esclerosis sistémica entre cuyos componentes se encuentra la calcinosis, con formación de depósitos cálcicos. Ambos pacientes pertenecían al grupo que recibía calcio y vitamina D. El porcentaje de pacientes que completaron el estudio fue similar en ambos grupos (tabla 18).

Tabla 18. Pacientes que finalizaron el estudio, exitus y excluidos. Por grupo de tratamiento.

	Risedronato+calcio+ vitaminaD (n=45)	calcio+vitaminaD (n=44)	p
Seguimiento			0,263
-finalizan estudio	41 (91%)	40 (91%)	
-exitus	4 (9%)	2 (4,5%)	
-excluidos	0 (0%)	2 (4,5%)	

IV.2 Estudio longitudinal

Para realizar esta parte del estudio se tuvieron en cuenta sólo los pacientes que habían finalizado los 12 meses de tratamiento (41 pacientes en el grupo RSN y 40 pacientes en el grupo control).

IV.2.1 Bioquímica elemental

Las tablas 19 y 20 muestran la evolución en el tiempo de los parámetros analíticos, por grupos de tratamiento.

Sólo se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en los valores de FA a los 6 y 12 meses, que fueron menores en el grupo RSN.

En cuanto a la evolución temporal intragrupo, los valores de GGT mostraron una disminución a los 6 meses con respecto al valor basal tanto en el grupo RSN como en el grupo control, volviendo a aumentar a los 12 meses.

Los niveles proteínas totales y de albúmina aumentaron significativamente con respecto al valor basal a los 3, 6 y 12 meses en ambos grupos. El valor de proteínas totales también fue significativamente mayor a los 12 meses con respecto al valor de los 3 meses en ambos grupos.

Los calcemia a los 3, 6 y 12 meses fue significativamente mayor que el valor basal en los dos grupos.

La calcemia se corrigió en función de la albúmina plasmática según la siguiente fórmula: Calcio corregido= Calcio plasmático-albúmina+4

Los niveles de calcemia corregida disminuyeron a los 6 y 12 meses significativamente con respecto al valor basal sólo en el grupo RSN.

Para calcular el aclaramiento de creatinina (ClCr) se utilizó la Fórmula de Cockcroft-Gault.

$$\text{ClCr (ml/min)} = \frac{(140 - \text{edad(años)}) \times \text{peso(kg)} \times 0,85 (\text{si es mujer})}{72 \times \text{Creatinina sérica (mg/dl)}}$$

No se observaron cambios significativos en el tiempo en los valores de ClCr.

Tabla 19. Evolución en el tiempo de parámetros analíticos básicos. Grupo RSN.

	Risedronato+calcio+vitamina D (n=41)			
	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Glucosa (mg/dl)	119,23±56,04	98,37±24,19	100,17±21,62	106,49±20,82
LDH (UI/l)	201,58±56,77	201,34±44,32	193,02±58,74	235,23±113,27
GOT(UI/l)	31,08±22,62	40,20±42,38	53,37±57,94	60,71±68,07
GPT(UI/l)	75,49±54,93	56,55±76,68	59,77±70,42	64,70±67,86
GGT(UI/l)	192,60±167,30**	160,90±301,64	75,13±113,02**	99,03±157,94
FA(UI/l)	186,36±108,78	211,61±288,56	147,60±70,57†	146,21±82,73†
Bilirrubina (mg/dl)	1,58±1,67	1,19±1,16	1,30±1,39	1,25±1,62
Proteínas (g/dl)	6,28±0,85‡	6,88±0,58‡*	6,97±0,68‡	7,15±0,61‡*
Albúmina (g/dl)	3,46±0,59‡	4,15±0,39‡	4,17±0,47‡	4,17±0,43‡
Creatinina (mg/dl)	1,09±0,32	1,15±0,28	1,18±0,31	1,14±0,25
Calcio (mg/dl)	8,86±0,59‡	9,39±0,52‡	9,27±0,47‡	9,25±0,56‡
Calcio corregido(mg/dl)	9,40±0,44*	9,24±0,50	9,10±0,45*	9,09±0,48*
Fósforo (mg/dl)	4,04±0,77	3,90±0,79	3,73±0,69	3,46±0,65
Ácido úrico(mg/dl)	7,26±2,63	6,19±1,37	6,39±1,58	6,13±1,64
ClCr Cockroft (ml/min)	76,41±30,58	70,91±27,01	70,12±27,28	72,49±29,29

† p<0,05 intergrupo; * p<0,05 intragrupo; ** p=0,001 intragrupo; ‡ p<0,0001 intragrupo.

Tabla 20. Evolución en el tiempo de parámetros analíticos básicos. Grupo control.

	calcio+vitamina D (n=40)			
	Basal	3 meses	6 meses	12 meses
Glucosa (mg/dl)	121,20±61,71	109,64±36,32	107,20±31,29	108,73±24,63
LDH (UI/l)	222,26±67,28	195,82±51,41	187,88±50,37	211,13±88,33
GOT(UI/l)	34,48±24,40	49,16±61,57	52,43±56,66	55,23±62,25
GPT(UI/l)	86,39±68,73	83,92±116,10	57,35±69,03	60,20±50,34
GGT(UI/l)	199,91±171,59**	189,25±338,37	108,08±134,14**	141,00±186,62
FA(UI/l)	228,21±137,22	239,68±266,93	192,73±100,92†	196,15±120,51†
Bilirrubina (mg/dl)	1,58±1,05	1,25±1,36	1,26±1,15	1,17±0,99
Proteínas (g/dl)	6,16±0,87‡	6,83±0,66***‡	7,02±0,65‡	7,25±0,60***‡
Albúmina (g/dl)	3,27±0,57‡	4,04±0,33‡	4,20±0,42‡	4,14±0,43‡
Creatinina (mg/dl)	1,05±0,36	1,14±0,29	1,16±0,27	1,08±0,26
Calcio (mg/dl)	8,73±0,52‡	9,37±0,51‡	9,35±0,51‡	9,34±0,47‡
Calcio corregido(mg/dl)	9,44±0,48	9,33±0,40	9,15±0,43	9,19±0,34
Fosforo (mg/dl)	3,87±0,68	3,80±0,51	3,66±0,58	3,41±0,54
Ácido úrico(mg/dl)	6,87±2,44	6,01±1,46	6,03±1,43	6,13±1,37
ClCr Cockcroft (ml/min)	88,41±43,27	76,02±31,02	75,83±30,96	80,94±33,24

† p<0,05 intergrupo; * p<0,05 ingragrupo; ** p=0,001 intragrupos; ‡ p<0,0001 intragrupos.

IV.2.2 Densidad mineral ósea

IV.2.2.1 Por intención de tratamiento

Las tablas 21 y 22 muestran los valores de DMO, T-score y Z-score basalmente, a los 6 y a los 12 meses del seguimiento, por grupos.

Como se comentó previamente en la parte descriptiva, hubo diferencias estadísticamente significativas entre ambos grupos en la determinación basal de la DMO y T-score lumbares.

La DMO aumentó a nivel lumbar a los 12 meses con respecto a la determinación basal en ambos grupos. La DMO trocantérea disminuyó a los 12 meses con respecto al valor basal en el grupo control.

Los valores de T-score aumentaron significativamente a los 6 y 12 meses con respecto al valor basal a nivel lumbar en el grupo RSN. En el grupo control el

valor de T-score lumbar a los 12 meses fue significativamente mayor que el valor basal y que a los 6 meses.

En los pacientes que recibieron RSN, los valores de Z-score lumbares mejoraron significativamente a los 6 y 12 meses respecto al valor basal. También se observó esa mejoría significativa en el valor al año con respecto al valor de los 6 meses. Igualmente, a nivel intertrocantereo la Z-score en el grupo RSN fue mayor al año que en la determinación basal. En el grupo control los valores de Z-score a nivel lumbar tras el año de seguimiento fueron mayores que los valores a los 6 meses y que el valor basal.

Tabla 21. Evolución temporal de DMO, T-score y Z-score. Grupo RSN.

	Risedronato+calcio+vitamina D (n=41)		
	Basal	6 meses	12 meses
DMO (g/cm ²)			
-lumbar	0,795±0,106*‡	0,863±0,197	0,828±0,129‡
-cuello fémur	0,697±0,106	0,698±0,104	0,699±0,110
-fémur total	0,802±0,132	0,815±0,123	0,815±0,124
-trocánter	0,615±0,110	0,624±0,113	0,605±0,108
-intertrocanterea	0,946±0,170	0,964±0,159	0,973±0,158
T-score			
-lumbar	-2,57±0,87*†	-2,35±0,93†	-2,27±1,10†
-cuello fémur	-1,62±0,85	-1,61±0,82	-1,60±0,87
-fémur total	-1,44±0,93	-1,33±0,86	-1,35±0,83
-trocánter	-1,19±0,92	-1,19±0,79	-1,27±0,86
-intertrocanterea	-1,26±0,96	-1,15±0,87	-1,16±0,87
Z-score			
-lumbar	-1,72±0,89†‡	-1,52±0,96†	-1,36±1,09†‡
-cuello fémur	-0,60±0,86	-0,57±0,79	-0,54±0,89
-fémur total	-0,83±0,92	-0,72±0,80	-0,72±0,79
-trocánter	-0,67±0,92	-0,60±0,82	-0,73±0,83
-intertrocanterea	-0,80±0,96†	-0,68±0,85	-0,62±0,85†

* p<0,05 intergrupo; † p<0,05 intragrupo; ‡ p<0,01 intragrupo.

Tabla 22. Evolución temporal de DMO, T-score y Z-score. Grupo control.

	calcio+vitamina D (n=40)		
	Basal	6 meses	12 meses
DMO (g/cm ²)			
-lumbar	0,845±0,089*†	0,856±0,101	0,872±0,102‡
-cuello fémur	0,705±0,135	0,693±0,129	0,692±0,126
-fémur total	0,832±0,154	0,819±0,127	0,826±0,124
-trocánter	0,632±0,124†	0,609±0,108	0,598±0,129†
-intertrocantérea	0,975±0,200	0,991±0,180	0,978±0,186
T-score			
-lumbar	-2,13±0,73*†	-2,11±0,88‡	-1,86±0,91†‡
-cuello fémur	-1,64±0,99	-1,69±0,95	-1,70±0,92
-fémur total	-1,32±1,04	-1,36±0,85	-1,32±0,82
-trocánter	-1,13±1,01	-1,28±0,85	-1,27±0,76
-intertrocantérea	-1,14±1,07	-1,15±0,87	-1,06±0,89
Z-score			
-lumbar	-1,66±0,84‡	-1,55±0,87‡	-1,31±0,93‡
-cuello fémur	-0,76±1,04	-0,86±0,98	-0,83±0,96
-fémur total	-0,88±1,04	-0,94±0,86	-0,88±0,86
-trocánter	-0,78±1,03	-0,93±0,89	-0,93±0,82
-intertrocantérea	-0,83±1,06	-0,83±0,88	-0,74±0,92

* p<0,05 intergrupo; † p<0,05 intragrupo; ‡ p<0,01 intragrupo.

En la tabla 23 se refleja el porcentaje de cambio a los 6 meses (entre la primera y la segunda densitometrías) y a los 12 meses (entre la primera y la tercera densitometrías) en las diferentes localizaciones, por grupo de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 23. Porcentaje de cambio DMO a los 6 y 12 meses (media \pm SD).

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=41)	calcio+vitamina D (n=40)	p
% cambio columna lumbar 6 meses	2,82 \pm 6,92	1,46 \pm 4,88	0,319
% cambio columna lumbar 12 meses	4,81 \pm 8,81	3,35 \pm 5,76	0,385
% cambio cuello femoral 6 meses	-0,29 \pm 5,69	-1,51 \pm 5,99	0,357
% cambio cuello femoral 12 meses	0,59 \pm 7,72	-1,51 \pm 7,71	0,224
% cambio fémur total 6 meses	0,97 \pm 5,51	-0,51 \pm 5,27	0,231
% cambio fémur total 12 meses	1,51 \pm 8,26	-0,52 \pm 7,05	0,245
% cambio trocánter 6 meses	0,35 \pm 8,12	-2,92 \pm 8,03	0,083
% cambio trocánter 12 meses	-0,46 \pm 9,99	-2,62 \pm 10,08	0,353
% cambio intertrocanter 6 meses	2,01 \pm 6,39	2,54 \pm 9,73	0,783
% cambio intertrocanter 12 meses	2,49 \pm 7,34	1,19 \pm 10,61	0,541

La tabla 24 refleja el porcentaje de cambio de DMO en los últimos 6 meses de tratamiento (entre la segunda y la tercera densitometrías), por grupo de tratamiento. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 24. Porcentaje de cambio DMO últimos 6 meses (media \pm SD)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=41)	calcio+vitamina D (n=40)	p
% cambio columna lumbar meses 6 a 12	1,03 \pm 5,50	1,85 \pm 4,07	0,450
% cambio cuello femoral meses 6 a 12	1,33 \pm 6,26	-0,02 \pm 4,26	0,263
% cambio fémur total meses 6 a 12	0,24 \pm 4,29	0,31 \pm 4,58	0,943
% cambio trocanter meses 6 a 12	-0,84 \pm 4,83	0,34 \pm 6,52	0,375
% cambio intertrocanter meses 6 a 12	0,54 \pm 5,01	-1,00 \pm 8,77	0,355

A continuación se analiza el porcentaje de cambio en la DMO para cada grupo con respecto al valor basal. En el grupo RSN la DMO aumentó en columna lumbar significativamente a los 6 y 12 meses y a nivel intertrocantereo a los 12 meses (tabla 25). En el grupo control el aumento de DMO en columna lumbar sólo resultó significativo a los 12 meses y se observó un descenso significativo de masa ósea a los 6 meses en región trocantérea (tabla 26).

Tabla 25. Porcentaje de cambio DMO a los 6 y 12 meses (media \pm SD).
Grupo RSN.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=41)	p
% cambio columna lumbar 6 meses	2,82 \pm 6,92	0,014
% cambio columna lumbar 12 meses	4,81 \pm 8,81	0,001
% cambio cuello femoral 6 meses	-0,29 \pm 5,69	0,743
% cambio cuello femoral 12 meses	0,59 \pm 7,72	0,626
% cambio fémur total 6 meses	0,97 \pm 5,51	0,277
% cambio fémur total 12 meses	1,51 \pm 8,26	0,255
% cambio trocánter 6 meses	0,35 \pm 8,12	0,791
% cambio trocánter 12 meses	-0,46 \pm 9,99	0,780
% cambio intertrocanter 6 meses	2,01 \pm 6,39	0,064
% cambio intertrocanter 12 meses	2,49 \pm 7,34	0,046

Tablas 26. Porcentaje de cambio DMO a los 6 y 12 meses (media \pm SD).
Grupo control.

	calcio+vitamina D (n=40)	p
% cambio columna lumbar 6 meses	1,46 \pm 4,88	0,069
% cambio columna lumbar 12 meses	3,35 \pm 5,76	0,001
% cambio cuello femoral 6 meses	-1,51 \pm 5,99	0,119
% cambio cuello femoral 12 meses	-1,51 \pm 7,71	0,223
% cambio fémur total 6 meses	-0,51 \pm 5,27	0,555
% cambio fémur total 12 meses	-0,52 \pm 7,05	0,649
% cambio trocánter 6 meses	-2,92 \pm 8,03	0,033
% cambio trocánter 12 meses	-2,62 \pm 10,08	0,122
% cambio intertrocanter 6 meses	2,54 \pm 9,73	0,123
% cambio intertrocanter 12 meses	1,19 \pm 10,61	0,500

Al analizar el porcentaje de cambio de masa ósea ocurrido entre los 6 y los 12 meses, sólo se observó un aumento significativo en el grupo control a nivel de columna lumbar (tablas 27 y 28).

Tabla 27. Porcentaje de cambio DMO últimos 6 meses (media \pm SD). Grupo RSN.

	Risedronato+calcio+ vitamina D (n=41)	p
% cambio columna lumbar meses 6 a 12	1,03 \pm 5,50	0,246
% cambio cuello femoral meses 6 a 12	1,33 \pm 6,26	0,188
% cambio fémur total meses 6 a 12	0,24 \pm 4,29	0,732
% cambio trocanter meses 6 a 12	-0,84, \pm 4,83	0,292
% cambio intertrocanter meses 6 a 12	0,54 \pm 5,01	0,512

Tabla 28. Porcentaje de cambio DMO últimos 6 meses (media \pm SD). Grupo control.

	calcio+vitamina D (n=40)	p
% cambio columna lumbar meses 6 a 12	1,85 \pm 4,07	0,007
% cambio cuello femoral meses 6 a 12	-0,02 \pm 4,26	0,973
% cambio fémur total meses 6 a 12	0,31 \pm 4,58	0,676
% cambio trocanter meses 6 a 12	0,34 \pm 6,52	0,750
% cambio intertrocanter meses 6 a 12	-1,00 \pm 8,77	0,491

No se encontró correlación entre el % de cambio de DMO a ningún nivel y los valores basales de los MRO, PTH y 25-OH vitamina D.

Al analizar el porcentaje de cambio de masa ósea según el sexo, se observó que las mujeres ganaron significativamente más masa ósea que los varones a nivel de columna lumbar a los 6 meses y en región trocantérea a los 12 meses (tabla 29).

Tabla 29. Porcentaje de cambio de masa ósea por sexo.

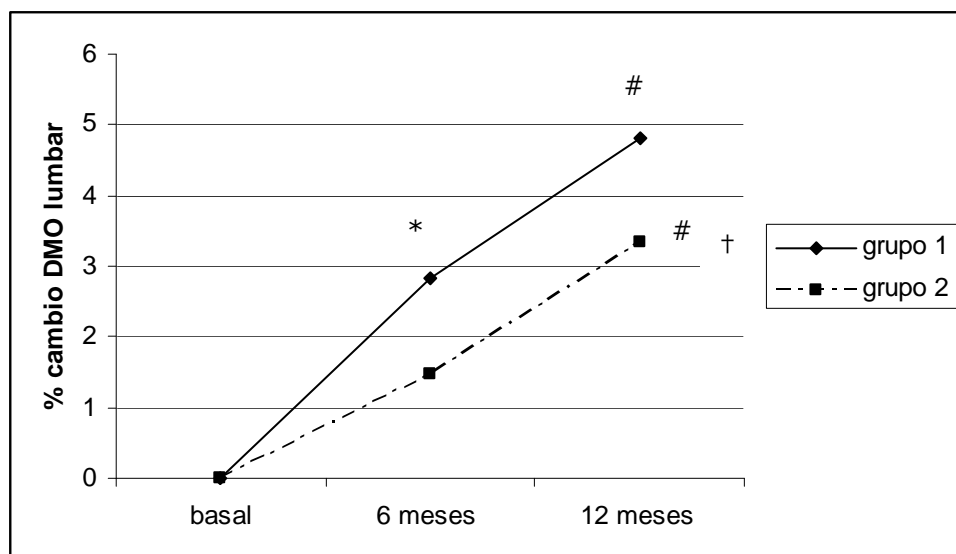
	Hombres	Mujeres	p
% cambio DMO columna lumbar 6 meses	1,04±5,14	5,65±7,24	0,003
% cambio DMO columna lumbar 12 meses	3,39±7,43	6,49±7,18	0,121
% cambio DMO cuello femoral 6 meses	-1,04±5,95	-0,48±5,60	0,718
% cambio DMO cuello femoral 12 meses	-0,58±6,74	0,97±9,64	0,435
% cambio DMO fémur total 6 meses	-0,04±5,34	1,15±5,67	0,419
% cambio DMO fémur total 12 meses	-0,01±7,51	2,25±8,31	0,277
% cambio DMO trocánter 6 meses	-1,85±8,14	2,44±10,13	0,064
% cambio DMO trocánter 12 meses	-3,55±8,58	3,76±12,42	0,025
% cambio DMO intertrocanter 6 meses	2,39±8,77	1,91±6,19	0,833
% cambio DMO intertrocanter 12 meses	1,56±9,63	2,73±7,29	0,636

Se tuvo en cuenta el efecto sexo introduciéndolo como factor, junto con el tratamiento, en un ANOVA de clasificación doble. El factor sexo no modificó los resultados obtenidos al analizar el porcentaje de cambio de DMO por grupo de tratamiento.

Las figuras mostradas a continuación (fig. 15-19) permiten interpretar los datos de las tablas.

A los 6 meses hubo un aumento en la DMO lumbar en ambos grupos, alcanzando la significación estadística sólo el grupo RSN. A los 12 meses la DMO lumbar aumentó significativamente en ambos grupos. Aunque la ganancia de masa ósea fue mayor en el grupo RSN, no se encontraron diferencias significativas entre grupos (fig. 15).

Figura 15. % cambio DMO columna lumbar a los 6 y 12 meses. Intención de tratamiento.

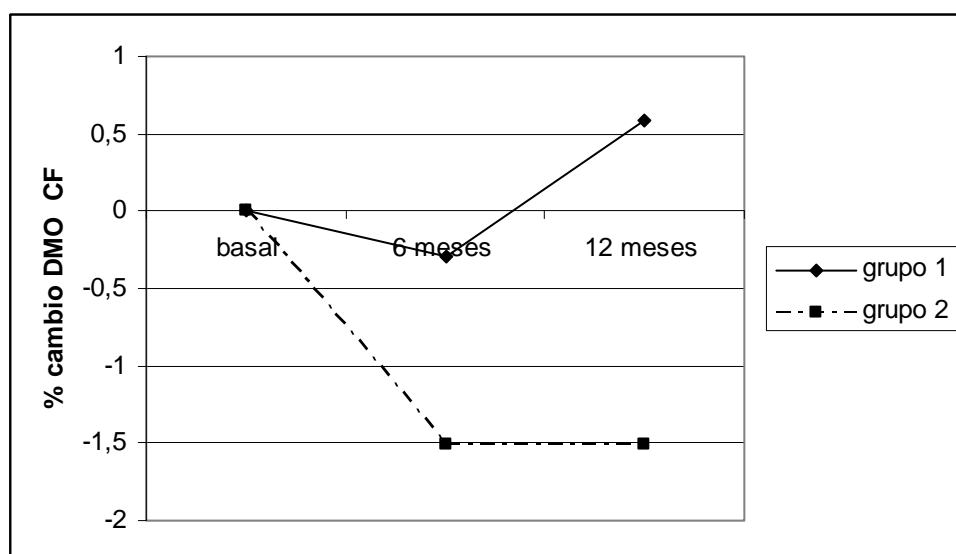


*p=0,014 vs basal; #p=0,001 vs basal; †p=0,007 vs 6 meses

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

A nivel del CF ambos grupos perdieron masa ósea a los 6 meses, recuperándose a los 12 meses en el grupo RSN. No se observaron diferencias significativas (fig.16).

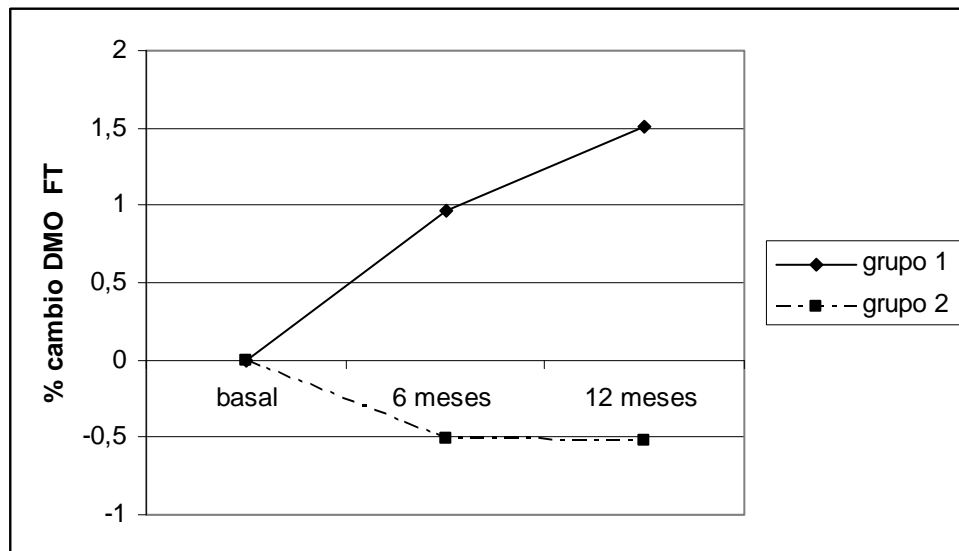
Figura 16. % cambio DMO cuello femoral a los 6 y 12 meses. Intención de tratamiento.



Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

A nivel de fémur total, el grupo RSN tendía a ganar masa ósea mientras que en el grupo control se observaba un leve descenso. No se observaron diferencias significativas (fig.17).

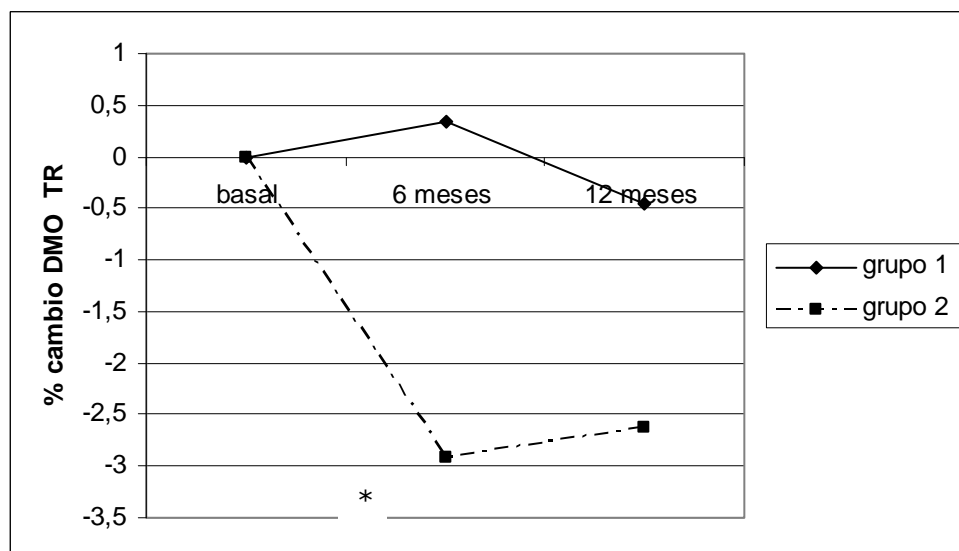
Figura 17. % cambio DMO a nivel femoral total a los 6 y 12 meses. Intención de tratamiento.



Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

En región trocantérea se observó una pérdida significativa de masa ósea a los 6 meses en el grupo control, mientras que el grupo RSN tendía a mantener estable la DMO (fig 18).

Figura 18. % cambio DMO a nivel trocantéreo a los 6 y 12 meses. Intención de tratamiento.

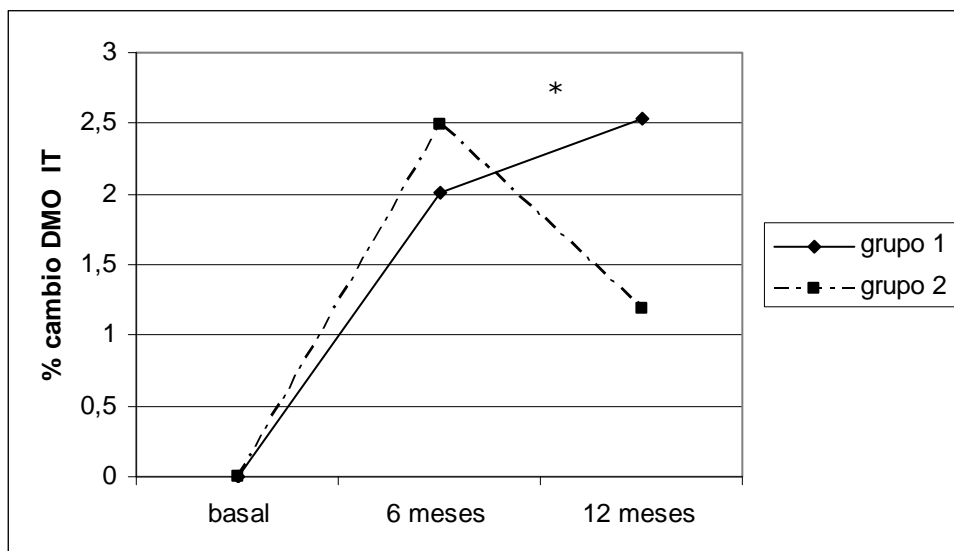


*p=0,033 vs basal

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

En región intertrocanterea ambos grupos ganaron masa ósea, si bien el aumento sólo fue significativo en el grupo RSN a los 12 meses (fig 19).

Figura 19. % cambio DMO a nivel intertrocantereo a los 6 y 12 meses. Intención de tratamiento.



* $p=0,046$ vs basal.

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

IV.2.2.2 Por protocolo

Ocho pacientes en el grupo que recibía tratamiento con Risedronato, calcio y vitamina D y nueve pacientes en el grupo que recibía tratamiento con calcio y vitamina D no cumplieron el tratamiento.

Las tablas 30 y 31 muestran los valores, según el análisis por protocolo (PPT), de la DMO basalmente, a los 6 y 12 meses, por grupo de tratamiento.

En los pacientes que recibieron RSN la DMO lumbar aumentó significativamente a los 12 meses con respecto al valor basal. Se observó también un aumento significativo en la DMO a nivel de CF en los últimos 6 meses de tratamiento. A nivel femoral total el valor densitométrico al año fue significativamente mayor que el valor basal. En región intertrocanterea se observó un aumento significativo de la DMO a los 12 meses con respecto tanto al valor basal como al valor de los 6 meses.

El grupo control mostró únicamente incremento significativo en la DMO lumbar al año de tratamiento con respecto al valor basal y al valor alcanzado a los 6 meses.

Tabla 30. Evolución temporal de DMO, T-score y Z-score. Grupo RSN. PPT

	Risedronato+calcio+vitamina D (n=33)		
	Basal	6 meses	12 meses
DMO (g/cm ²)			
-lumbar	0,795±0,096*	0,846±0,212	0,840±0,127*
-cuello fémur	0,703±0,094	0,700±0,097#	0,715±0,097#
-fémur total	0,811±0,130†	0,825±0,123	0,839±0,118†
-trocánter	0,623±0,108	0,631±0,115	0,618±0,107
-intertrocanterea	0,964±0,171*	0,983±0,159†	1,006±0,150*†

*p≤0,001 intragrupo; #p=0,051 intragrupo; †p≤0,01 intragrupo

Tabla 31. Evolución temporal de DMO, T-score y Z-score. Grupo control. PPT

	calcio+vitamina D (n=31)		
	Basal	6 meses	12 meses
DMO (g/cm ²)			
-lumbar	0,836±0,096*	0,846±0,108‡	0,860±0,108*‡
-cuello fémur	0,683±0,121	0,671±0,110	0,672±0,104
-fémur total	0,806±0,132	0,808±0,112	0,805±0,099
-trocánter	0,616±0,123	0,603±0,106	0,581±0,132
-intertrocantérea	0,946±0,173	0,986±0,167	0,949±0,162

*p≤0,001 intragrupo; ‡p<0,05intragrupo

El ANOVA de efectos mixtos del análisis PPT, mostró efecto interacción tiempo-grupo únicamente en la DMO a nivel intertrocantéreo p=0,046.

A continuación se muestran los resultados de porcentaje de cambio en la DMO al analizar los datos por protocolo. Tras el análisis por protocolo, tampoco se observaron diferencias significativas en el porcentaje de cambio de DMO entre ambos grupos a ningún nivel (tablas 32 y 33).

Tabla 32. Porcentaje de cambio DMO a los 6 y 12 meses (media \pm SD). PPT.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=33)	calcio+vitamina D (n=31)	p
% cambio columna lumbar 6 meses	3,12 \pm 5,70	1,17 \pm 4,21	0,130
% cambio columna lumbar 12 meses	5,42 \pm 7,66	2,96 \pm 4,92	0,134
% cambio cuello femoral 6 meses	-0,34 \pm 5,53	-1,42 \pm 5,49	0,439
% cambio cuello femoral 12 meses	1,41 \pm 6,82	-1,03 \pm 7,55	0,180
% cambio fémur total 6 meses	1,22 \pm 5,21	-0,03 \pm 5,64	0,375
% cambio fémur total 12 meses	2,65 \pm 7,10	-0,57 \pm 7,31	0,084
% cambio trocánter 6 meses	0,40 \pm 7,89	-2,75 \pm 8,24	0,137
% cambio trocánter 12 meses	0,16 \pm 9,20	-2,25 \pm 10,07	0,340
% cambio intertrocanter 6 meses	2,30 \pm 6,12	3,62 \pm 10,87	0,572
% cambio intertrocanter 12 meses	3,80 \pm 5,31	1,05 \pm 11,64	0,254

Tabla 33. Porcentaje de cambio DMO últimos 6 meses (media \pm SD). PPT.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=33)	calcio+vitamina D (n=31)	p
% cambio columna lumbar meses 6 a 12	1,98 \pm 5,15	1,81 \pm 4,19	0,883
% cambio cuello femoral meses 6 a 12	2,35 \pm 5,96	0,38 \pm 4,47	0,142
% cambio fémur total meses 6 a 12	1,13 \pm 3,21	-0,10 \pm 4,78	0,242
% cambio trocanter meses 6 a 12	-0,22 \pm 4,87	0,57 \pm 6,46	0,600
% cambio intertrocanter meses 6 a 12	1,57 \pm 3,66	-2,10 \pm 9,53	0,065

Al estudiar cada grupo individualmente, el análisis por protocolo, mostró en el grupo RSN, ganancia de masa ósea en columna lumbar a los 6 y 12 meses y en región intertrocanterea a los 12 meses, al igual que en el análisis por intención de tratamiento, pero de mayor magnitud. Se observó además una ganancia significativa de masa ósea en región femoral total a los 12 meses con respecto al valor basal, no encontrada en el análisis por intención de tratamiento (tabla 34).

Tabla 34. Porcentaje de cambio DMO a los 6 y 12 m (media \pm SD).Grupo RSN. PPT.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=33)	p
% cambio columna lumbar 6 meses	3,12 \pm 5,70	0,004
% cambio columna lumbar 12 meses	5,42 \pm 7,66	0,000
% cambio cuello femoral 6 meses	-0,34 \pm 5,53	0,730
% cambio cuello femoral 12 meses	1,41 \pm 6,82	0,246
% cambio fémur total 6 meses	1,22 \pm 5,21	0,202
% cambio fémur total 12 meses	2,65 \pm 7,10	0,043
% cambio trocánter 6 meses	0,40 \pm 7,89	0,790
% cambio trocánter 12 meses	0,16 \pm 9,20	0,928
% cambio intertrocanter 6 meses	2,30 \pm 6,12	0,052
% cambio intertrocanter 12 meses	3,80 \pm 5,31	0,001

El cambio de masa ósea ocurrido durante los últimos 6 meses (entre la segunda y la tercera densitometrías), en el grupo RSN analizado por protocolo, mostró un incremento significativo de DMO en columna lumbar, cuello femoral y región intertrocanterea. En región femoral total el aumento no logró alcanzar la significación estadística (tabla 35). El análisis por intención de tratamiento no mostró ningún cambio significativo en los últimos 6 meses en el grupo RSN.

Tabla 35. Porcentaje de cambio DMO últimos 6m (media \pm SD). Grupo RSN. PPT.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=33)	p
% cambio columna lumbar meses 6 a 12	1,98 \pm 5,15	0,037
% cambio cuello femoral meses 6 a 12	2,35 \pm 5,96	0,033
% cambio fémur total meses 6 a 12	1,13 \pm 3,21	0,059
% cambio trocánter meses 6 a 12	-0,22 \pm 4,87	0,813
% cambio intertrocanter meses 6 a 12	1,57 \pm 3,66	0,028

El análisis por protocolo del grupo control mostró una ganancia de masa ósea en columna lumbar a los 12 meses (tabla 36), al igual que en el análisis por intención de tratamiento.

Tabla 36. Porcentaje de cambio DMO a 6 y 12 m (media \pm SD). Grupo control. PPT.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=31)	p
% cambio columna lumbar 6 meses	1,17 \pm 4,21	0,129
% cambio columna lumbar 12 meses	2,96 \pm 4,92	0,002
% cambio cuello femoral 6 meses	-1,42 \pm 5,49	0,159
% cambio cuello femoral 12 meses	-1,03 \pm 7,55	0,453
% cambio fémur total 6 meses	-0,03 \pm 5,64	0,976
% cambio fémur total 12 meses	-0,57 \pm 7,31	0,674
% cambio trocánter 6 meses	-2,75 \pm 8,24	0,070
% cambio trocánter 12 meses	-2,25 \pm 10,08	0,216
% cambio intertrocanter 6 meses	3,62 \pm 10,87	0,089
% cambio intertrocanter 12 meses	1,05 \pm 11,64	0,636

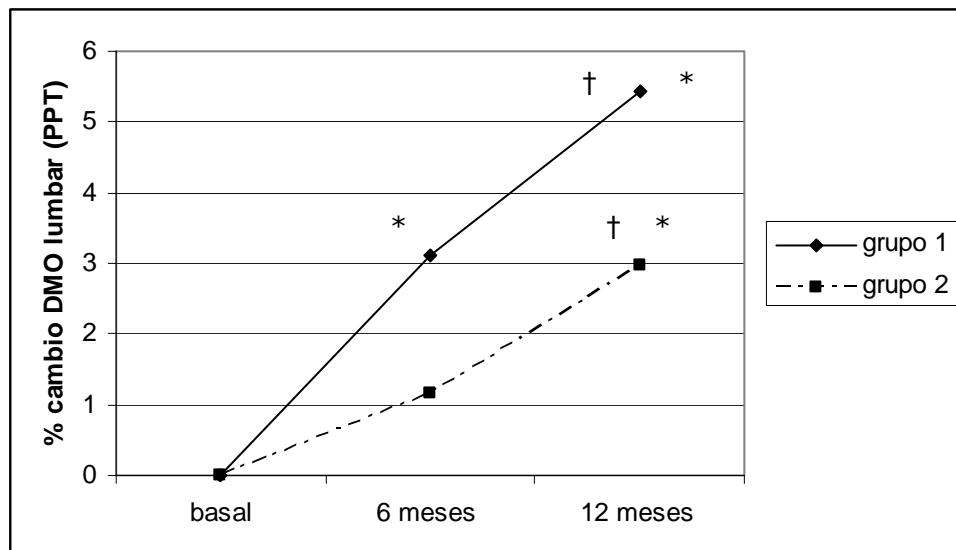
El cambio de masa ósea durante los últimos 6 meses (entre la segunda y la tercera densitometrías) por protocolo en el grupo control, mostró incremento de DMO únicamente a nivel de columna lumbar (tabla 37), al igual que en el análisis por intención de tratamiento.

Tabla 37. Porcentaje de cambio DMO últimos 6 m (media \pm SD).Grupo control. PPT.

	calcio+vitamina D (n=31)	p
% cambio columna lumbar meses 6 a 12	1,81 \pm 4,19	0,022
% cambio cuello femoral meses 6 a 12	0,38 \pm 4,47	0,642
% cambio fémur total meses 6 a 12	-0,10 \pm 4,78	0,912
% cambio trocánter meses 6 a 12	0,57 \pm 6,46	0,623
% cambio intertrocanter meses 6 a 12	-2,10 \pm 9,53	0,253

Las figuras mostradas a continuación (fig. 20-24) resumen la información aportada en las tablas.

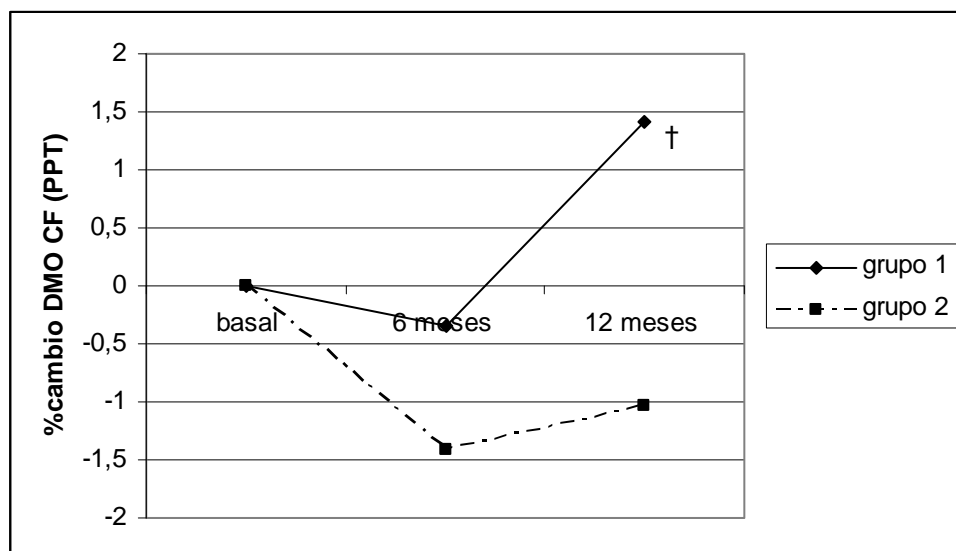
Figura 20. % cambio DMO columna lumbar a los 6 y 12 meses. PPT



* $p < 0,004$ vs valor basal; † $p < 0,05$ vs valor 6 meses

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

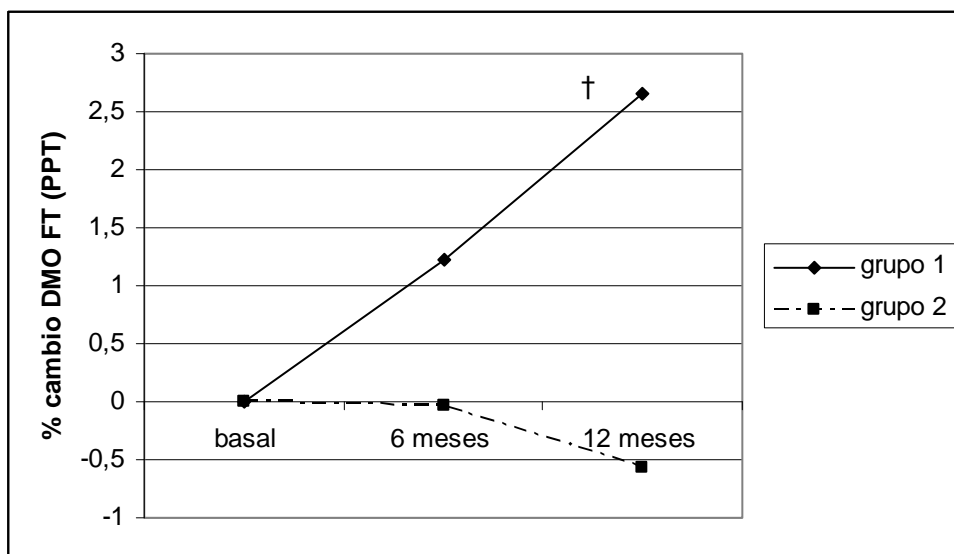
Figura 21. % cambio DMO cuello femoral a los 6 y 12 meses. PPT.



† $p < 0,05$ vs valor 6 meses

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

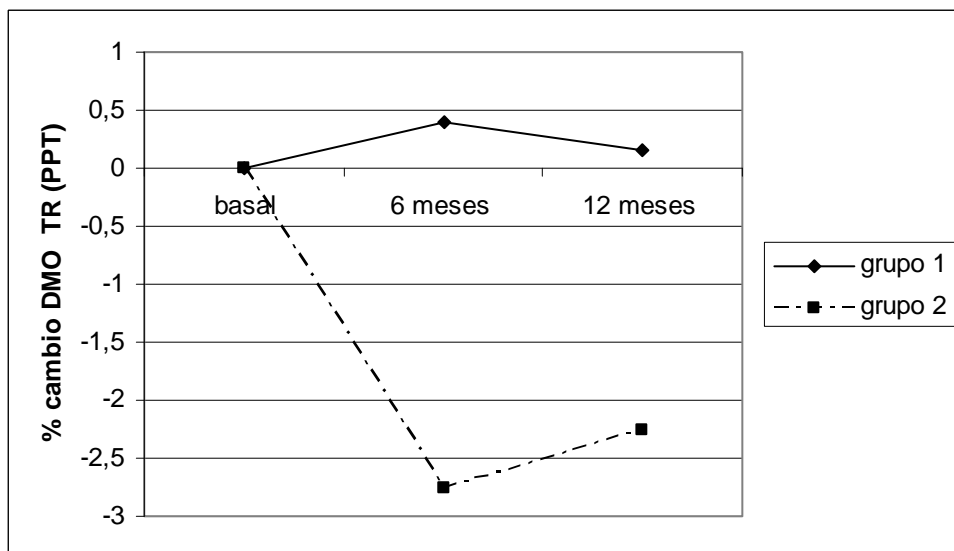
Figura 22. % cambio DMO a nivel femoral total a los 6 y 12 meses. PPT.



† $p < 0,05$ vs valor basal

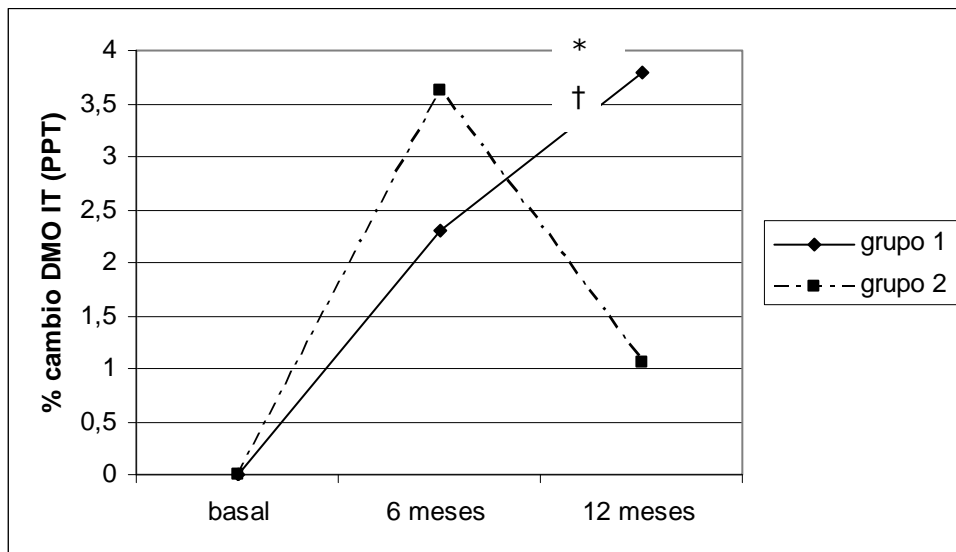
Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

Figura 23. % cambio DMO región trocantérea a los 6 y 12 meses. PPT.



Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

Figura 24. % cambio DMO región intertrocanterea a los 6 y 12 meses. PPT.



† $p < 0,05$ vs valor 6 meses; * $p = 0,001$ vs valor basal

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

IV.2.3 Fracturas vertebrales

Al inicio del estudio 25 pacientes (31%) presentaban fracturas vertebrales (diagnóstico morfológico) (fig.25). En 10 de ellos (12%) se objetivó una fractura vertebral y en 15 (19%) más de una fractura vertebral (fig.26).

Durante el primer año postrasplante 12 pacientes (15%) presentaron nuevas fracturas vertebrales (fig.27), siendo diagnosticadas todas ellas morfológicamente ya que fueron asintomáticas. De ellos, en 5 pacientes (6%) se encontró una fractura y en 7 (9%) más de una fractura (fig.28).

Al finalizar el año de seguimiento 47 pacientes (60%) no mostraron fractura ni prevalente ni incidente. 21 pacientes (25%) que tenían fractura prevalente, permanecieron con el mismo diagnóstico, sin presentar nuevas fracturas. Entre los 12 pacientes con fracturas incidentes, 4 de ellos (5%) tenían fractura previa y 8 (10%) no.

Fig. 25 y 26. Fracturas vertebrales prevalentes

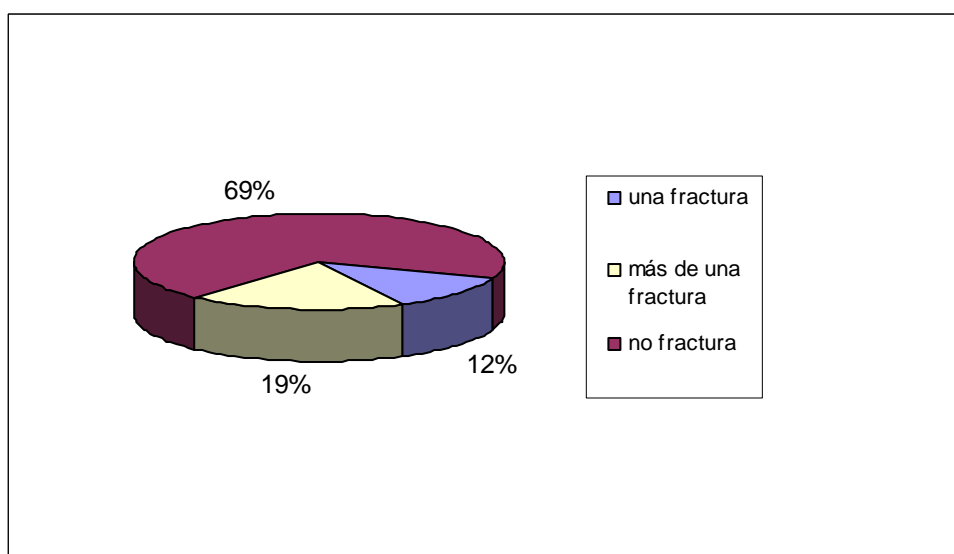
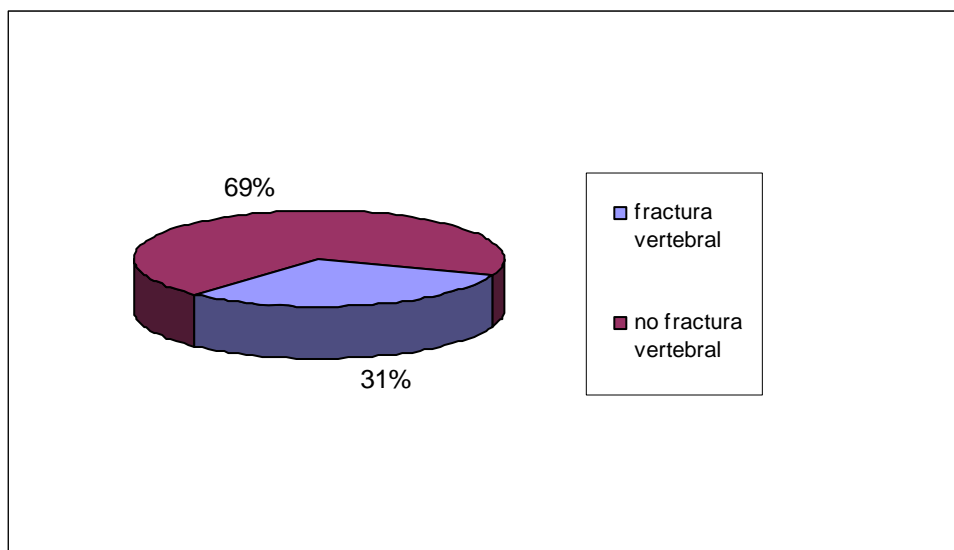
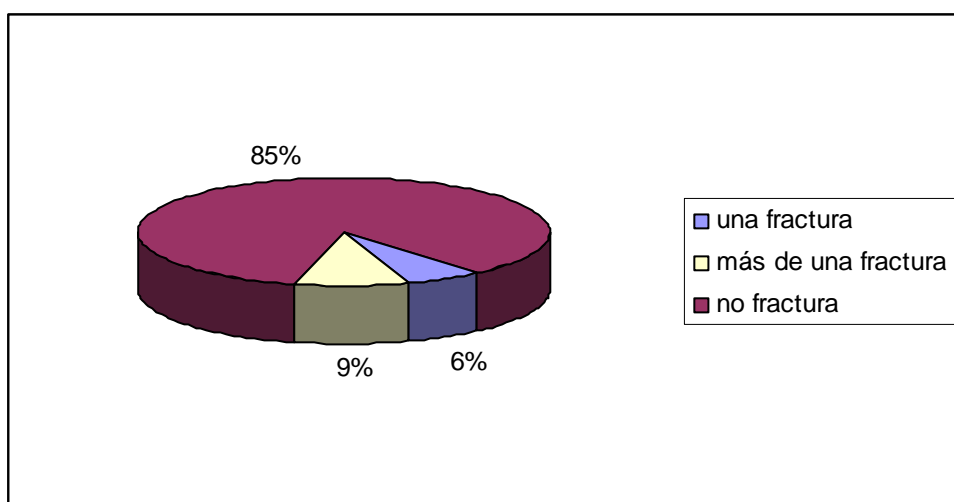
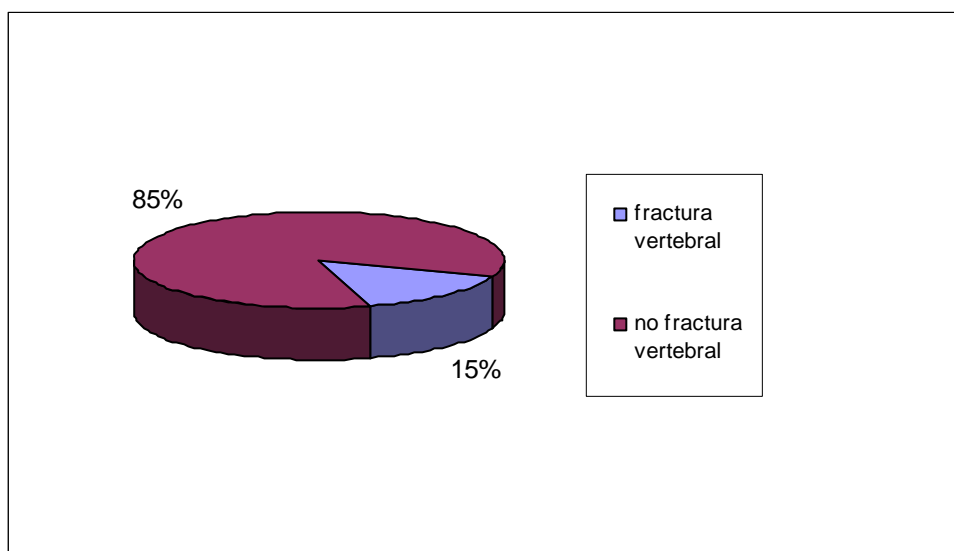


Fig. 27 y 28. Fracturas vertebrales incidentes



En la tabla 38 se muestran los datos de fracturas vertebrales prevalentes e incidentes por grupo de tratamiento. Aunque en el grupo control los pacientes presentaron mayor incidencia de fracturas, no se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos.

Tabla 38. Fracturas vertebrales prevalentes e incidentes. Por grupo de tratamiento

	Risedronato+ calcio+VitD (n=41)	calcio+Vit D (n=40)	p
Fractura vertebral prevalente (%)			0,107
-si	16 (39%)	9 (23 %)	
-no	25 (61%)	31 (77 %)	
Número fracturas vertebrales prevalentes (%) (n=25)			0,142
-una fractura	5(12%)	5(13%)	
-más de una fractura	11(27%)	4(10%)	
Fractura vertebral incidente (%) (n=80)			0,178
-si	4(10%)	8(21%)	
-no	37(90%)	31(79%)	
Número fracturas vertebrales incidentes (%) (n=12)			0,060
-una fractura	0(0%)	5(13%)	
-más de una fractura	4(10%)	3(8%)	
Cambio en las fracturas (n=80)			0,111
-no fractura(ni prevalente ni incidente)	22(54%)	25(65%)	
-nueva fractura sin fractura previa	2(5%)	6(15%)	
-nueva fractura con fractura previa	2(5%)	2(5%)	
-no fractura incidente (si fractura prevalente)	15(36%)	6(15%)	

Los porcentajes de cambio de DMO a todos los niveles y tanto a los 6 como a los 12 meses fueron similares entre los pacientes que presentaron fracturas incidentes y los que no.

La incidencia de fracturas fue similar en ambos sexos.

IV.2.4 Periodos de hospitalizacion

La duración de los periodos de hospitalización durante el año de seguimiento fue similar en ambos grupos (tabla 39).

Tabla 39. Días de hospitalización.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=41)	calcio+vitamina D (n=40)	p
Días hospitalización total	34,22±36,72	40,00±31,67	0,467

Se observó una correlación negativa entre los días de hospitalización total y el porcentaje de cambio de DMO a los 12 meses a nivel de columna lumbar, cuello femoral, cadera total e intertrocanter (tabla 40).

Tabla 40. Correlación entre los días de hospitalización y el % de cambio de DMO a los 12 meses

	% cambio CL	% cambio CF	% cambio FT	% cambio TROC	% cambio IT
Días hospitalización total	-0,397**	-0,350**	-0,369**	-0,049	-0,269*

* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$

No se encontró relación entre los días de hospitalización y la incidencia de fracturas vertebrales.

IV.2.5 Tratamiento inmunosupresor

Ambos grupos fueron comparables en cuanto a la dosis de prednisona recibida, tanto en la dosis acumulada hasta la realización de cada una de las densitometrías como en la dosis acumulada total a lo largo del primer año postrasplante (tabla 41).

Tabla 41. Dosis acumulada prednisona

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=41)	calcio+vitamina D (n=40)	p
Dosis acumulada (mg) prednisona hasta 1ª DXA	2359,15±1429,59	2831,13±1905,51	0,210
Dosis acumulada (mg) prednisona hasta 2ª DXA	1394,39±1508,38	1638,50±1622,99	0,485
Dosis acumulada (mg) prednisona hasta 3ª DXA	177,68±681,81	139,38±471,30	0,770
Dosis acumulada (mg) prednisona total	3931,22±2129,49	4584,00±2638,65	0,224

Tampoco hubo diferencias en cuanto al número de rechazos agudos, cuyo manejo requiere la administración de bolos de corticoides iv (tabla 42).

Tabla 42. Episodios de rechazo agudo del trasplante hepático.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=41)	calcio+vitamina D (n=40)	p
Rechazo agudo (al menos un episodio)			0,132
-Si	10 (24%)	16(40%)	
-No	31 (76%)	24(60%)	

Ambos grupos fueron igualmente comparables en cuanto a la dosis acumulada de tacrolimus (FK) (tabla 43) y de mofetilmicofenolato (MMF) (tabla 44).

Tabla 43. Dosis acumulada FK

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=41)	calcio+vitamina D (n=40)	p
Dosis acumulada FK hasta 1ª DXA (mg)	230,66±120,03	235,55±143,63	0,869
Dosis acumulada FK hasta 2ª DXA (mg)	921,81±469,30	953,40±530,78	0,779
Dosis acumulada FK hasta 3ª DXA (mg)	439,53±362,31	527,81±374,12	0,287
Dosis acumulada FK total (mg)	1635,33±824,68	1715,14±883,29	0,677

Tabla 44. Dosis acumulada MMF

	Risedronato+calcio+ Vitamina D	calcio+vitamina D	p
Dosis acumulada MMF hasta 1ª DXA (g)	(n=10)21,88±12,71	(n=7)20,86±7,9	0,854
Dosis acumulada MMF hasta 2ª DXA (g)	(n=22)187,68±108,01	(n=21)222,06±86,64	0,258
Dosis acumulada MMF hasta 3ª DXA (g)	(n=21)207,95±120,45	(n=20)220,27±104,72	0,729
Dosis acumulada MMF total (g)	(n=26)326,35±231,21	(n=25)368,56±179,04	0,471

No se encontró correlación entre el % cambio de DMO a los 6 o 12 meses y la dosis de esteroides, FK o MMF acumulada. Tampoco hubo diferencias en la dosis de inmunosupresores acumulada entre los pacientes que presentaron fractura vertebral incidente y los que no.

Otros fármacos inmunosupresores

5 pacientes en el grupo RSN recibieron tratamiento con ciclosporina A (2 hasta la primera DXA, 4 hasta la segunda y 5 hasta la tercera), y 1 paciente en el grupo control (este paciente recibió ciclosporina A durante todo el año de seguimiento).

IV.2.6 Hormonas calciotropas

La tabla 45 muestra la evolución de los valores de PTH y 25-OH vitamina D a lo largo del estudio en los 67 pacientes cuyos niveles se obtuvieron en todas las visitas. La PTH presentó un incremento significativo a los 6 y 12 meses con respecto al valor de los 3 meses en el análisis por intención de tratamiento.

La vitamina D mostró un aumento significativo desde el tercer mes de tratamiento, que se mantuvo a lo largo del estudio (fig. 29). Los niveles de 25-OH vitamina D obtenidos en el análisis por intención de tratamiento (tabla 45) fueron similares a los obtenidos en el análisis por protocolo (tabla 46).

Se muestran datos globales, sin diferenciar por grupo de tratamiento. Al analizar la evolución de las hormonas calciotropas por grupos no se encontraron diferencias entre ambos grupos en ningún momento del estudio.

Tabla 45. Evolución de PTH y 25-OH vitamina D. Por intención de tratamiento.

	basal	3 meses	6 meses	12 meses
PTH (pg/ml)	51,82±31,46	44,89±26,41*†	53,47±33,58*	55,65±31,53†
25-OHVit D (ng/ml)	18,07±6,91#	32,15±14,89#	32,96±11,61#	31,00±12,92#

*p=0,040;† p=0,017

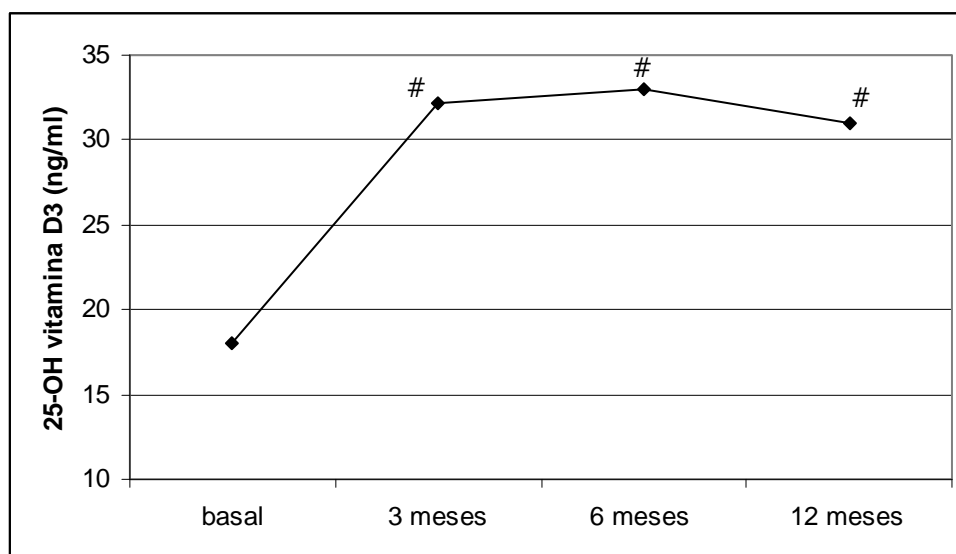
p<0,0001 a los 3, 6 y 12 meses vs valor basal

Tabla 46. Evolución de PTH y 25-OH vitamina D. Por protocolo.

	basal	3 meses	6 meses	12 meses
PTH (pg/ml)	53,54±32,00	48,18±27,90	54,22±33,47	53,51±31,17
25-OHVit D (ng/ml)	18,24±7,13#	33,48±16,24#	34,01±12,57#	33,09±13,24#

p<0,0001 a los 3, 6 y 12 meses vs valor basal

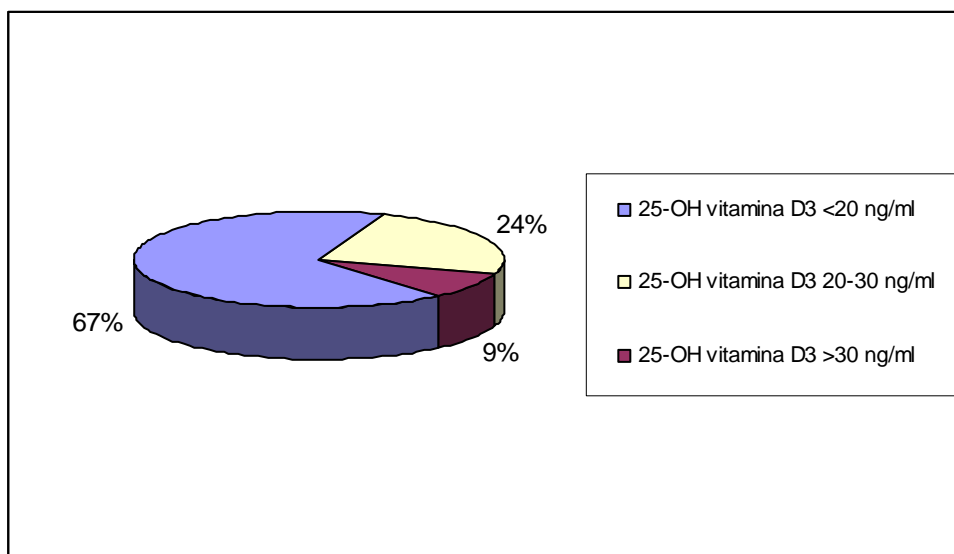
Figura 29. Evolución niveles 25-OH vitamina D a lo largo del estudio. Total pacientes. Por intención de tratamiento.



p<0,0001 a los 3, 6 y 12 meses vs valor basal.

Al inicio del estudio, 72 pacientes (91,1%) presentaban valores insuficientes de vitamina D (<30 ng/ml). Sólo 7 pacientes (8,9%) alcanzaban el rango de suficiencia (>30 ng/ml). De los 72 pacientes con niveles <30 ng/ml, 53 (67%) presentaban déficit de vitamina D (<20 ng/ml). 19 pacientes (24%) mostraron valores comprendidos entre 20 y 30 ng/ml (fig. 30).

Figura 30. 25-OH vitamina D basal (suficiencia/insuficiencia/deficiencia)



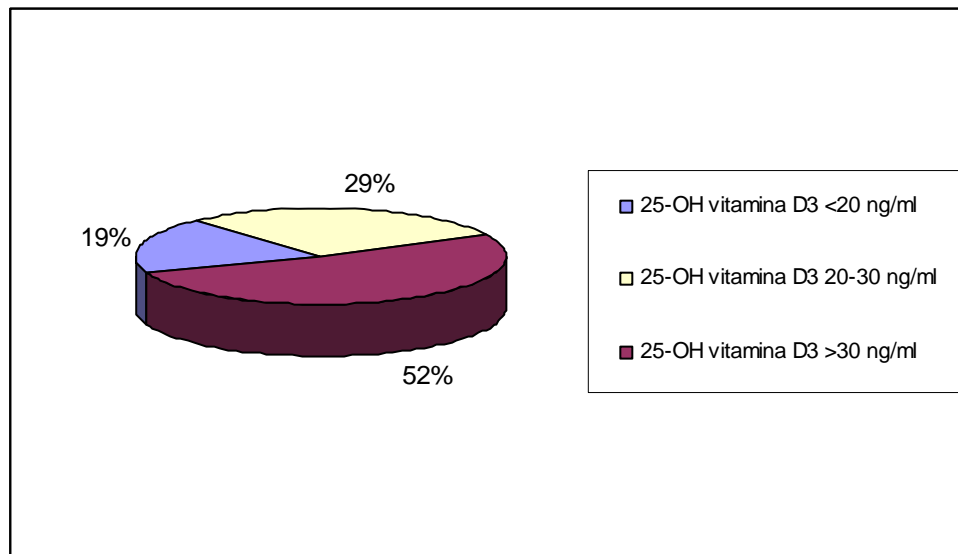
A los 3 meses de haberse iniciado el tratamiento, sólo 9 pacientes (12%) presentaban niveles deficitarios de vitamina D (<20ng/ml). 30 pacientes (39%) mostraron niveles insuficientes (entre 20 y 30 ng/ml). 39 pacientes (49%) alcanzaron niveles en rango de suficiencia (>30 ng/ml).

Transcurridos 6 meses, tan sólo 7 pacientes (9%) permanecían con niveles de 25-OH vitamina D < 20 ng/ml. 31 pacientes (39%) mostraron niveles entre 20 y 30 ng/ml y 41 pacientes (52 %) niveles >30 ng/ml.

Al finalizar el año de seguimiento, 14 pacientes (19%) tenían niveles de 25-OH vitamina D <20 ng/ml. 21 pacientes (29%) presentaban niveles entre 20 y 30 ng/ml y 38 pacientes (52 %) alcanzaron niveles >30 ng/ml (fig. 31).

Por tanto, al final del estudio el 52% de los pacientes alcanzaba niveles de vitamina D en el rango de suficiencia, frente a los 9% al inicio del estudio.

Figura 31. 25-OH vitamina D, 12 meses (suficiencia/insuficiencia/deficiencia)



Al analizar por grupo de tratamiento los niveles de 25-OH Vitamina D (categorizando en niveles suficientes, insuficientes o deficientes), no se observaron diferencias entre grupos en ningún momento del estudio.

Los niveles de 25-OH vitamina D a los 12 meses se correlacionaron positivamente con el porcentaje de cambio de DMO a los 12 meses en cuello de fémur (coeficiente de correlación $r=0,259$; $P=0,028$) y en fémur total (coeficiente de correlación $r=0,287$; $P=0,015$).

El porcentaje de cambio de DMO a todos los niveles, tanto a los 6 como a los 12 meses resultó ser independiente del estatus basal de 25-OH vitamina D (suficiente, insuficiente o deficiente). Igualmente, no se encontraron diferencias en los niveles de vitamina D, ni inicialmente ni durante el estudio, entre los pacientes que presentaron rechazo agudo y los que no.

Estudiando la correlación entre los niveles de vitamina D y los de PTH, únicamente se encontró una correlación negativa entre la vitamina D a los 12 meses y la PTH a los 12 meses (coeficiente de correlación $r=-0,398$; $P=0,001$). No hubo correlación entre ambas hormonas calciotropas en ningún otro momento del estudio.

Aunque al inicio se observaron niveles mayores de de PTH entre los pacientes con vitamina D basal <30 ng/ml (insuficiencia) con respecto a los que tenían vitamina D >30 (suficiencia), la diferencia no fue significativa. Tampoco se alcanzó diferencia significativa al analizar estos mismos datos en función del aclaramiento de creatinina (<60 ml/min). Hubo igualmente ausencia de significación al estudiar los valores de PTH basales en función de vitamina D basal <20 ng/ml (déficit) y de aclaramiento de creatinina <60 ml/min.

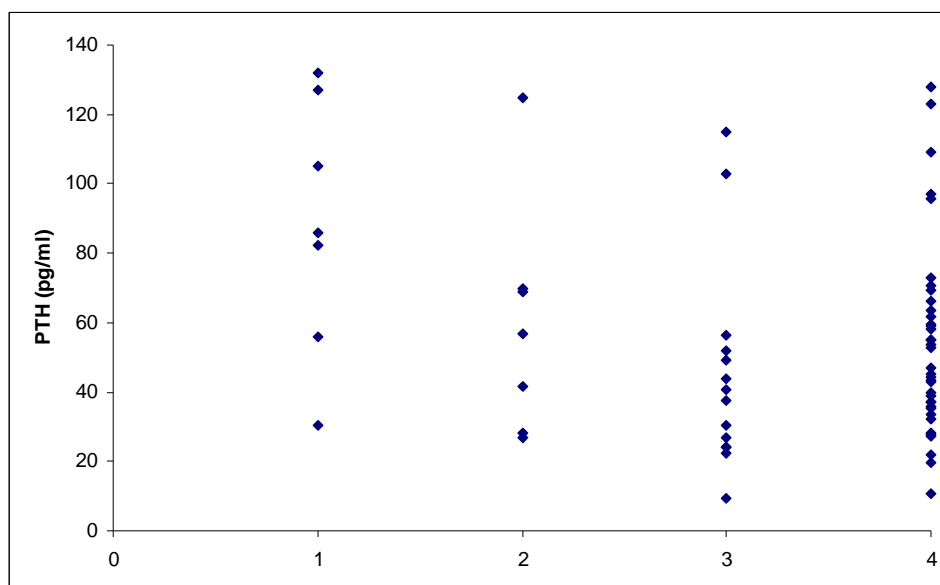
Sin embargo, se observaron valores más elevados de PTH a los 12 meses entre aquellos pacientes con vitamina D a los 12 meses <20 ng/ml y aclaramiento de creatinina <60 ml/min. Dichos valores presentaban diferencia significativa con respecto a la PTH de pacientes con vitamina D>20 ng/ml, independientemente del aclaramiento de creatinina (tabla 47, fig. 32).

Tabla 47. Valores de PTH en función de los niveles de 25-OH vitamina D y del aclaramiento de creatinina (ClCr)

	Valores de PTH (media \pm SD)
25-OH Vitamina D3<20ng/ml y ClCr<60 ml/min (n=7)	88,27 \pm 36,87*†
25-OH Vitamina D3<20ng/ml y ClCr>60 ml/min (n=7)	59,60 \pm 33,78
25-OH Vitamina D3>20ng/ml y ClCr<60 ml/min (n=14)	45,34 \pm 30,04*
25-OH Vitamina D3>20ng/ml y ClCr>60 ml/min (n=37)	54,03 \pm 27,52†

*p=0,017; †p= 0,042

Fig. 32. Valores de PTH en función de los niveles de 25-OH vitamina D y del aclaramiento de creatinina (ClCr)



- 1: 25-OH Vitamina D3<20ng/ml y ClCr<60 ml/min
- 2: 25-OH Vitamina D3<20ng/ml y ClCr>60 ml/min
- 3: 25-OH Vitamina D3>20ng/ml y ClCr<60 ml/min
- 4: 25-OH Vitamina D3>20ng/ml y ClCr>60 ml/min

IV.2.7 Marcadores de remodelado oseo

IV.2.7.1 P1NP

Al inicio del estudio 3 pacientes (3,8%) tenían niveles de P1NP por debajo del rango de normalidad. Dos de ellos pertenecían al grupo RSN. 22 (28,2%) pacientes (11 en cada grupo) mostraron niveles elevados de P1NP.

Al finalizar el estudio, sólo 1 paciente, que pertenecía al grupo RSN presentaba valores de P1NP inferiores al rango de normalidad. 24 (31,2%) pacientes, 11 del grupo RSN y 13 del grupo control presentaron valores de P1NP por encima de la normalidad. No hubo diferencias significativas entre grupos.

Al analizar la evolución de P1NP a lo largo del estudio, el análisis por intención de tratamiento (IT) no mostró cambio significativo en el grupo RSN. Sin embargo, en el grupo control se observó un aumento significativo a los 6 meses con respecto al valor basal. A los 6 meses el grupo control presentó valores significativamente mayores de P1NP que el grupo RSN (tabla 48).

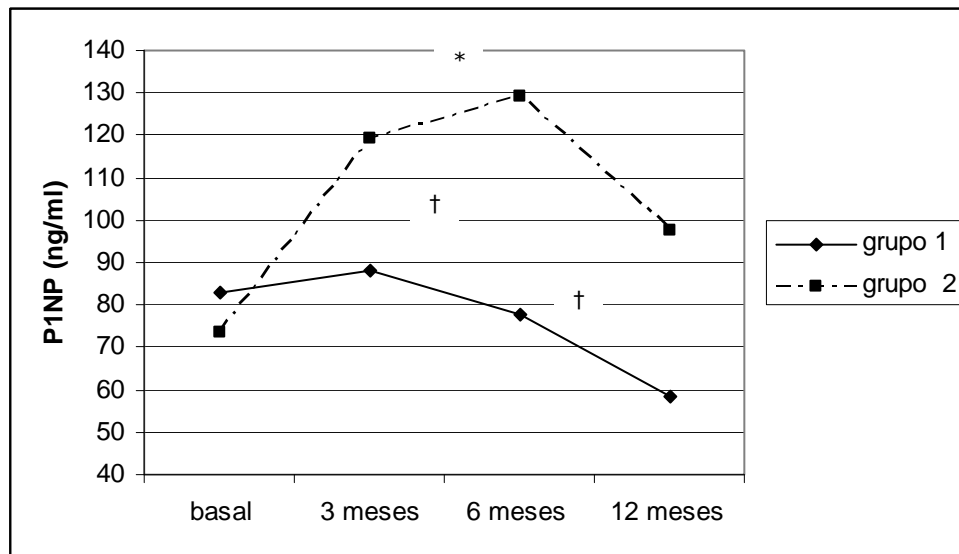
El análisis por protocolo (PPT) encontró un aumento significativo de P1NP a los 6 meses en el grupo control respecto al valor basal. En el grupo RSN no hubo diferencias en el tiempo. Los valores de P1NP en el grupo control a los 6 y 12 meses alcanzaron niveles significativamente superiores que el grupo RSN (tabla 48, figura 33).

Tabla 48. Evolución de P1NP a lo largo del estudio. (IT y PPT)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D	calcio+vitamina D	p
P1NP (ng/ml). (IT)	(n=37)	(n=35)	
-basal	87,03±76,60	80,01±53,07*	0,654
-3 meses	94,25±74,65	115,97±75,86	0,225
-6 meses	93,29±69,14	136,51±89,86*	0,025
-12 meses	71,57±48,78	100,43±79,29	0,065
P1NP (ng/ml). (PPT)	(n=31)	(n=27)	
-basal	82,93±70,35	73,57±44,43*	0,554
-3 meses	88,17±73,83	119,37±81,97	0,133
-6 meses	77,72±61,43	129,17±91,57*	0,014
-12 meses	58,53±38,81	97,41±72,06	0,012

*intragrupo p<0,02

Figura 33. Evolución P1NP. Por protocolo.



*intragrupo $p < 0,01$; † intergrupo $p < 0,015$

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

No se encontró correlación entre el porcentaje de cambio de P1NP a los 3, 6 o 12 meses y el porcentaje de cambio de DMO a ningún nivel.

IV.2.7.2 β -CTX

Al inicio del estudio, un 43% de pacientes presentaron niveles elevados de β -CTX. Analizando por grupos, 15 pacientes (38,5%) del grupo RSN tenían niveles elevados de β -CTX y 19 pacientes (47,5%) del grupo control, sin diferencias significativas entre ellos. 3 pacientes mostraron niveles de β -CTX inferiores al rango de normalidad. Dos de ellos pertenecían al grupo RSN.

Al finalizar el estudio, 18 pacientes en el grupo RSN (47,4%) y 4 pacientes en el grupo control (11,1%) presentaban niveles de β -CTX por debajo del rango de normalidad, con diferencias significativas entre ellos ($p=0,003$). 4 pacientes en el grupo RSN (10,5%) y 5 pacientes en el grupo control (13,9%) mostraron niveles elevados de β -CTX.

En el análisis por intención de tratamiento, los valores de β -CTX disminuyeron significativamente con respecto al valor basal en ambos grupos desde el tercer mes de tratamiento. Sólo se encontraron diferencias intergrupo a los 3 meses.

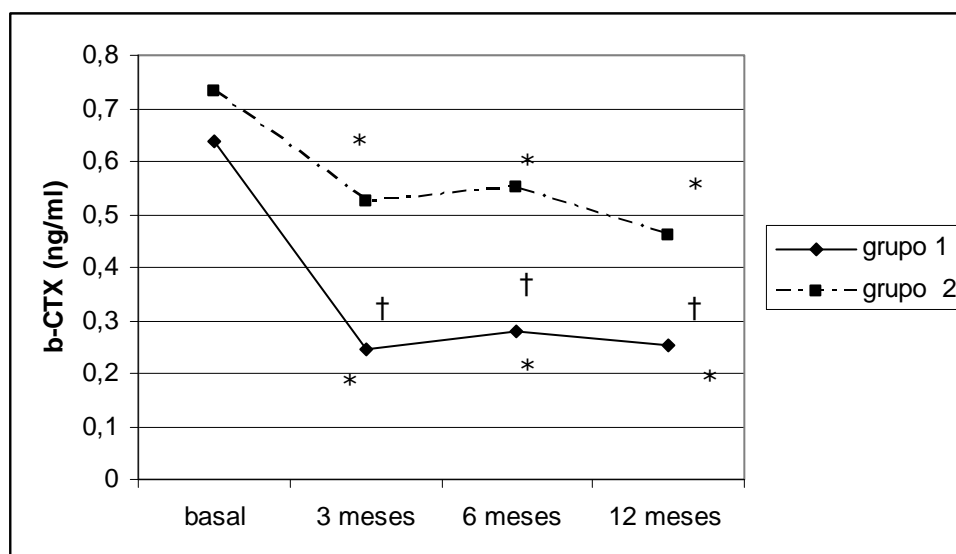
El análisis por protocolo mostró disminución significativa en ambos grupos desde los 3 meses así como diferencias significativas entre ambos grupos a los 3, 6 y 12 meses de tratamiento, siendo menor el valor de β -CTX en el grupo que recibió tratamiento antirresortivo (tabla 49, fig. 34).

Tabla 49. Evolución de β -CTX a lo largo del estudio (IT y PPT)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D	calcio+vitamina D	p
β -CTX (ng/ml). (IT)	(n=36)	(n=32)	
-basal	0,600 \pm 0,268*	0,746 \pm 0,371*	0,065
-3 meses	0,345 \pm 0,305*	0,489 \pm 0,274*	0,045
-6 meses	0,392 \pm 0,338*	0,515 \pm 0,387*	0,164
-12 meses	0,342 \pm 0,286*	0,427 \pm 0,236*	0,189
β -CTX (ng/ml). (PPT)	(n=30)	(n=26)	
-basal	0,639 \pm 0,267*	0,733 \pm 0,374*	0,283
-3 meses	0,246 \pm 0,173*	0,523 \pm 0,291*	0,000
-6 meses	0,279 \pm 0,189*	0,552 \pm 0,428*	0,003
-12 meses	0,252 \pm 0,187*	0,462 \pm 0,243*	0,001

*intragrupo p<0,01 basal vs 3, 6 y 12 meses.

Figura 34. Evolución β -CTX. Por protocolo.



*intragrupo p<0,01 vs basal; † intergrupo p<0,003

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

Al analizar los datos del porcentaje de cambio en los valores de β -CTX a los 3, 6 y 12 meses con respecto al valor basal, no se observaron diferencias entre ambos grupos en el análisis por intención de tratamiento. El análisis por protocolo mostró diferencias significativas intergrupo a los 3, 6 y 12 meses (tabla 50).

Tabla 50. Porcentaje de cambio de β -CTX (IT y PPT)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D	calcio+vitamina D	p
β -CTX (IT)	(n=39)	(n=36)	
3 meses-basal	-32,58 \pm 71,56	-30,10 \pm 32,24	0,845
6 meses-basal	-15,09 \pm 98,69	-23,57 \pm 54,90	0,646
12 meses-basal	-22,11 \pm 108,51	-34,76 \pm 34,03	0,510
β -CTX (PPT)	(n=31)	(n=30)	
3 meses-basal	-61,31 \pm 19,11	-24,59 \pm 32,57	0,000
6 meses-basal	-52,69 \pm 31,30	-21,20 \pm 56,66	0,009
12 meses-basal	-57,95 \pm 26,60	-31,94 \pm 33,10	0,002

Se encontró una débil correlación negativa entre el porcentaje de cambio de DMO lumbar a los 12 meses y el porcentaje de cambio de β -CTX a los 12 meses (coeficiente correlación $r=-0,291$, $p=0,015$). No se encontró ninguna otra correlación entre el % cambio de β -CTX a los 3,6 o 12 meses y el % de DMO a ningún nivel ni a los 6 ni a los 12 meses.

Al dividir por cuartiles el total de pacientes en función del porcentaje de cambio de β -CTX (Cuartiles: 1º <-63%, 2º entre -63 y -47%, 3º entre -47 y -20%, 4º >-20%), se encontró que los pacientes con mayor % de cambio de β -CTX a los 3 meses presentaron mayor ganancia de masa ósea a nivel lumbar a los 6 y 12 meses que aquellos con menor % de cambio de β -CTX (tabla 51, fig. 35).

La división por cuartiles del cambio de β -CTX a los 6 meses (cuartiles: 1º <-65%, 2º entre -65 y -43%, 3º entre -43 y -10%, 4º >-10%) mostró que los pacientes con mayor pérdida de β -CTX a los 6 meses (cuartil 1º) ganaron más masa ósea en fémur total a los 12 meses que aquellos que pertenecían al cuartil 3º (tabla 51, fig. 36).

El porcentaje de cambio de β -CTX a los 12 meses analizado por cuartiles, no mostró diferencias en cuanto al cambio de DMO a ningún nivel.

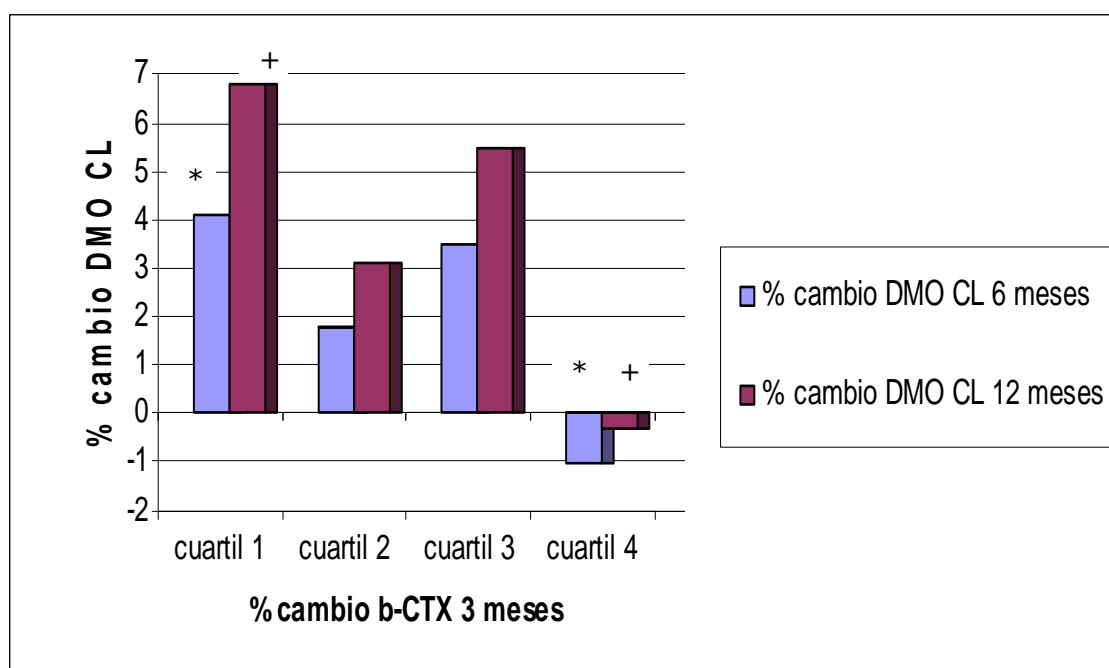
Tabla 51. Porcentaje de cambio de DMO en función de los cuartiles de % cambio de β -CTX

	% cambio DMO columna lumbar 6 meses				
	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
% cambio β -CTX 3 meses	4,09 \pm 5,38*	1,79 \pm 6,21	3,50 \pm 5,30	-1,05 \pm 5,13*	*P=0,036

	% cambio DMO columna lumbar 12 meses				
	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
% cambio β -CTX 3 meses	6,83 \pm 6,32*	3,13 \pm 9,01	5,46 \pm 5,73	-0,33 \pm 5,94*	*P=0,014

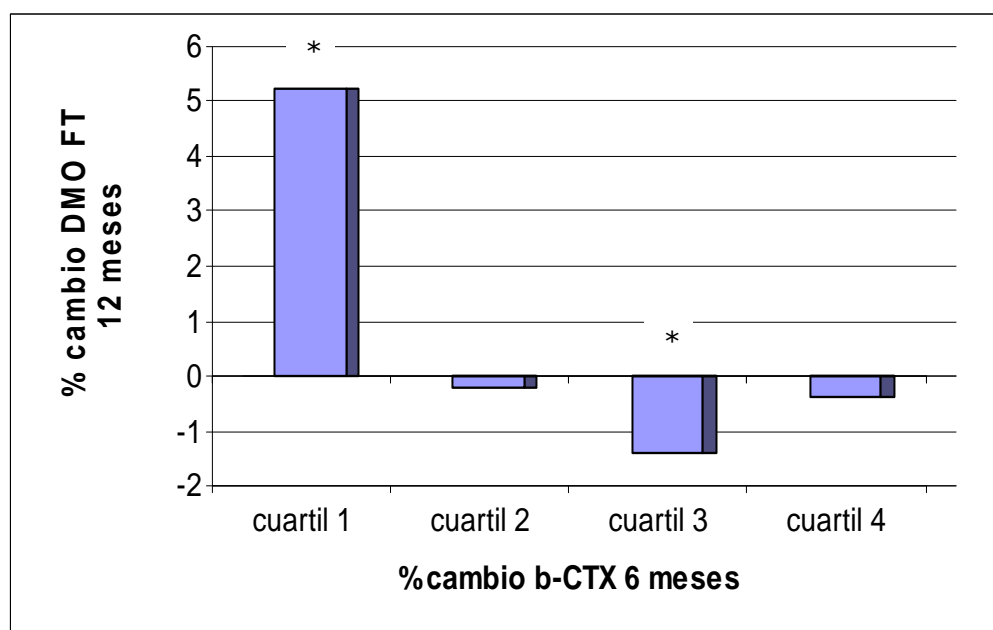
	% cambio DMO fémur total 12 meses				
	Cuartil 1	Cuartil 2	Cuartil 3	Cuartil 4	p
% cambio β -CTX 6 meses	5,22 \pm 8,19*	-0,20 \pm 5,12	-1,38 \pm 5,83*	-0,37 \pm 9,18	*P=0,04

Fig. 35. % cambio DMO lumbar a los 6 y 12 meses, en función del % de cambio de β -CTX a los 3 meses.



*p=0,036; +p=0,014

Fig. 36. % cambio DMO en fémur total a los 12 meses, en función del % de cambio de β -CTX a los 6 meses.



* $p=0,04$

Analizando los cuartiles de % de cambio de β -CTX a los 3 meses por grupos de tratamiento, el grupo con Risedronato presentó significativamente un mayor número de pacientes cuyo descenso de β -CTX fue mayor del 63% (cuartil 1º) a los 3 meses frente al grupo control (15 pacientes grupo RSN vs 4 pacientes grupo control) (39,5% vs 10,5%; $p=0,021$).

Igualmente, el % de cambio de β -CTX a los 6 meses analizado por grupos, mostró significativamente un número mayor de pacientes cuyos valores de β -CTX disminuían más del 65% (cuartil 1º) en el grupo con Risedronato vs grupo control (16 pacientes grupo RSN vs 3 pacientes grupo control) (42,1% vs 7,7%; $p=0,001$).

IV.2.7.3 D-pyr

Al inicio del estudio un 54% de pacientes presentaban niveles elevados de D-pyr, 21 pacientes (52,5%) del grupo RSN y 23 pacientes (63,9%) del grupo control. Al final del estudio el 37% de los pacientes continuaban presentando D-pyr por encima del rango de normalidad. 13 (39,4%) en el grupo RSN y 17 (53,1%) en el grupo control. No se encontraron diferencias significativas entre grupos ni al inicio ni al final del estudio.

En la determinación basal, 2 pacientes (1 de cada grupo) mostraron niveles de D-pyr por debajo del rango de normalidad. Al finalizar, 2 pacientes presentaron niveles de D-pyr inferiores al rango de normalidad, ambos en el grupo que recibió Risedronato.

El análisis por intención de tratamiento de los valores de D-pyr a lo largo del estudio mostró una disminución significativa en el grupo RSN a los 12 meses con respecto al valor basal. En el grupo control se observó un descenso significativo a los 3 y 6 meses vs el valor basal. No hubo diferencias intergrupos (tabla 52).

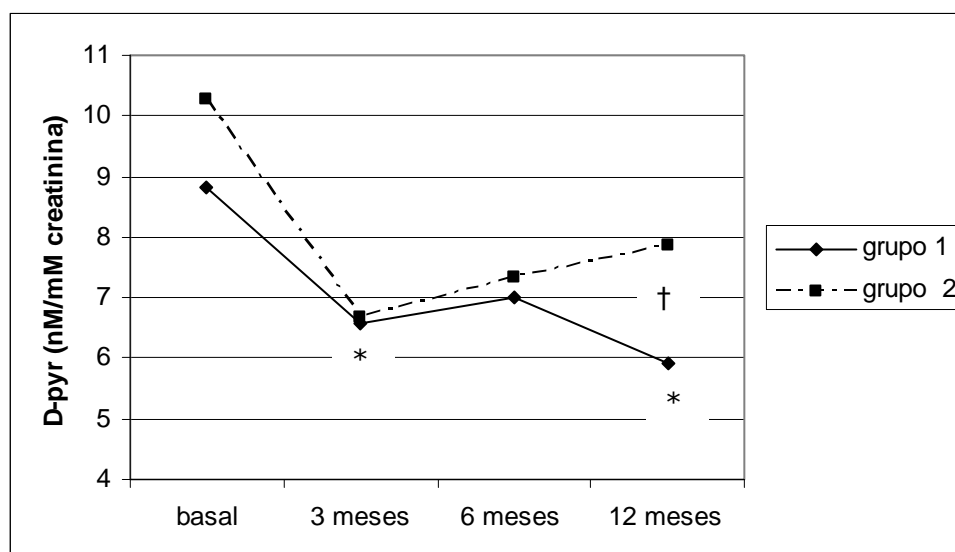
El análisis por protocolo mostró disminución significativa de D-pyr a los 3 y 12 meses frente al valor basal en el grupo RSN. En el grupo control hubo un descenso significativo a los 3 meses con respecto al valor basal. El valor de D-pyr a los 12 meses fue significativamente mayor en el grupo control (tabla 52, fig. 37).

Tabla 52. Evolución D-pyr a lo largo del estudio. (IT y PPT)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D	calcio+vitamina D	p
DPyr(nM/mM Creat). (IT)	(n=32)	(n=27)	
-basal	9,09±4,86*	10,20±6,10*	0,440
-3 meses	7,18±3,99	6,78±3,63*	0,688
-6 meses	7,89±3,96	7,33±3,21*	0,557
-12 meses	6,49±3,23*	7,83±3,39	0,126
DPyr(nM/mM Creat). (PPT)	(n=28)	(n=21)	
-basal	8,83±4,80*	10,29±6,56*	0,258
-3 meses	6,56±3,46*	6,66±3,84*	0,759
-6 meses	7,00±3,15	7,33±3,08	0,547
-12 meses	5,90±2,66*	7,86±3,34	0,021

*intragrupo p<0,05

Figura 37. Evolución D-pyr. Por protocolo.



*intragrupo p<0,05 vs basal; † intergrupo p<0,05

Grupo 1: RSN+Calcio+Vitamina D; Grupo 2: Calcio+Vitamina D

No se encontró correlación entre el porcentaje de cambio de D-pyr a los 3, 6 o 12 meses y el porcentaje de cambio de DMO a ningún nivel.

IV.2.7.4 OPG

Al inicio del estudio sólo 1 paciente tenía niveles de OPG por debajo del rango de normalidad. 17 pacientes (21,5%) mostraban niveles superiores al rango de normalidad (11 pertenecían al grupo RSN y 6 al grupo control).

Cuando concluyó el estudio, 3 pacientes presentaron niveles de OPG por debajo de la normalidad. Ocho pacientes (12%) tenían niveles elevados (3 en el grupo RSN y 5 en el grupo control). No hubo diferencias intergrupos ni al inicio ni al final del estudio.

El análisis por intención de tratamiento de los niveles de OPG mostró un descenso significativo en el grupo RSN a los 12 meses con respecto al valor basal. En el grupo control no se observó evolución temporal. Tampoco se encontraron diferencias entre ambos grupos en ningún momento del estudio.

El análisis por protocolo obtuvo resultados similares al realizado por intención de tratamiento (tabla 53).

Tabla 53. Evolución de OPG. (IT y PPT)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D	calcio+vitamina D	p
OPG (pmol/l).(IT)	(n=31)	(n=29)	
-basal	6,11±2,69*	5,43±2,66	0,332
-3 meses	5,13±1,89	5,51±3,29	0,581
-6 meses	5,10±2,38	5,23±2,31	0,822
-12 meses	4,54±1,64*	5,01±2,34	0,376
OPG (pmol/l).(PPT)	(n=26)	(n=21)	
-basal	6,03±2,57*	5,39±2,66	0,462
-3 meses	5,24±1,78	5,03±2,79	0,942
-6 meses	5,29±2,45	5,12±2,03	0,818
-12 meses	4,68±1,66*	4,69±2,11	0,683

*intragrupo p<0,05

No se encontró correlación entre el porcentaje de cambio de OPG a los 3, 6 o 12 meses y el porcentaje de cambio de DMO a ningún nivel.

IV.2.7.5 RANKL

Al inicio del estudio 4 pacientes (2 de cada grupo) mostraban valores de RANKL por debajo del rango de normalidad. En la última visita 10 pacientes presentaron niveles inferiores al rango de referencia (5 de cada grupo). Ningún

paciente tuvo niveles de RANKL superiores al rango de normalidad, ni al inicio ni al final del estudio.

En el análisis por intención de tratamiento, RANKL disminuyó significativamente en el grupo control a los 3 meses con respecto al valor inicial. No hubo diferencias entre ambos grupos (tabla 54).

El análisis por protocolo no encontró diferencias intra ni intergrupo en los niveles de RANKL en ningún momento del estudio (tabla 54).

Tabla 54. Evolución en el tiempo de RANKL (IT y PPT)

	Risedronato+calcio+ Vitamina D	calcio+vitamina D	p
RANKL (pmol/l). (IT)	(n=33)	(n=29)	
-basal	0,172±0,196	0,185±0,208*	0,812
-3 meses	0,159±0,245	0,063±0,080*	0,050
-6 meses	0,164±0,262	0,083±0,138	0,141
-12 meses	0,092±0,151	0,091±0,149	0,962
RANKL (pmol/l). (PPT)	(n=28)	(n=22)	
-basal	0,176±0,206	0,165±0,189	0,837
-3 meses	0,158±0,259	0,068±0,089	0,124
-6 meses	0,161±0,262	0,078±0,147	0,192
-12 meses	0,095±0,159	0,097±0,172	0,956

*intragrupo p<0,05

Se encontró una correlación positiva entre el % cambio de RANKL a los 12 meses y el % de cambio de DMO en CF a los 12 meses (coeficiente de correlación $r=0,329$; $p=0,008$). No hubo más correlaciones significativas entre RANKL y la DMO.

IV.2.8 Hormonas sexuales

IV.2.8.1 Varones

A lo largo del estudio se observó una disminución en los valores de FSH y de LH en varones, así como un aumento de testosterona total (TST) (tabla 55). No hubo diferencias significativas entre grupos. Tan sólo se pudo obtener datos de 22 pacientes en cada grupo.

La disminución de FSH y de LH fue estadísticamente significativa en el global de pacientes varones (tabla 55) y en los del grupo RSN, en el grupo control no llegó a alcanzar la significación estadística (tabla 56). El aumento de los niveles de TST con respecto al valor basal fue significativo tanto para el global de pacientes como para cada uno de los grupos de tratamiento.

Tabla 55. Evolución de las hormonas sexuales en varones. Grupo total.

	Hombres (n=44)		p
	Basal	12 meses	
FSH (mUI/ml)	16,83±8,62	13,73±10,82	0,035
LH (mUI/ml)	16,39±11,65	12,62±11,49	0,007
TST (ng%)	343,23±137,43	522,89±169,34	<0,001

FSH (hombres): (1,5-12,4) mUI/ml

LH (hombres): (1,7-8,6) mUI/ml

Testosterona (hombres): (280-800) ng%

Tabla 56. Evolución de las hormonas sexuales en varones, por grupo de tratamiento.

	Risedronato+calcio+vitaminaD (n=22)		calcio+vitaminaD (n=22)	
	Basal	12 meses	Basal	12 meses
FSH (mUI/ml)	18,09±9,89*	13,41±10,17*	15,05±9,18	13,33±11,04
LH (mUI/ml)	16,04±9,55*	11,98±10,87*	15,46±11,68	12,40±11,52
TST (ng%)	317,25±124,69**	472,09±192,10**	351,39±169,74**	559,84±139,55**

p=n.s entre grupos; * p<0,05 intragrupo; * * p<0,001 intragrupo

La FSH basal entre los hombres mostró una correlación negativa con el porcentaje de cambio de DMO (basal-12meses) a nivel intertrocantereo (coeficiente de correlación $r=-0,306$; $p<0,05$).

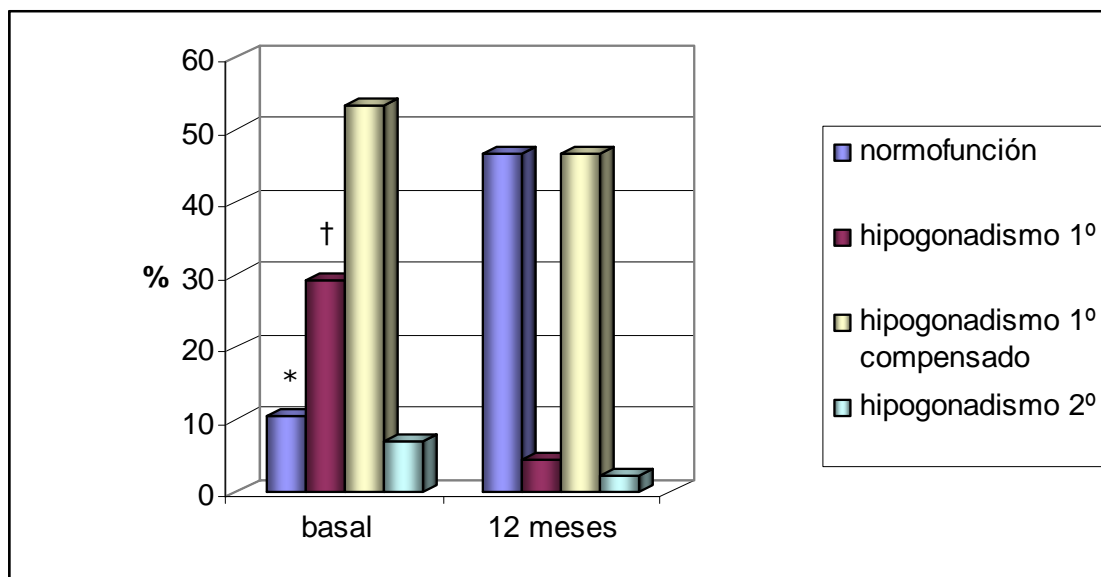
Al inicio del estudio, seis pacientes (10,3%) mostraron LH y TST normales. 17 (29,3%) presentaban hipogonadismo primario (LH elevada y TST baja). 31 pacientes (53,4%) tenían hipogonadismo primario parcialmente compensado (LH elevada y TST normal) y cuatro (7%) mostraron hipogonadismo secundario (LH normal o baja con TST baja) (fig.38).

Un año después del trasplante, 22 varones (46,8%) tenían tanto LH como TST en el rango de normalidad. Dos (4,3%) mostraban hipogonadismo primario, 22 (46,8%) hipogonadismo primario parcialmente compensado, y un paciente (2,13%) presentaba hipogonadismo secundario (fig.38).

Hubo diferencias significativas al inicio y final del estudio entre los pacientes con función sexual normal (10,3% frente a 46,8%) $p<0,01$ y con hipogonadismo primario (29,3% frente a 4,3%) $p<0,01$. (fig. 38)

No se encontró relación entre la dosis de inmunosupresores acumulada y los niveles de testosterona. Tampoco se encontró relación entre los niveles de albúmina y los de testosterona total.

Fig. 38. Función sexual en varones basal y a los 12 meses.



* $p<0,01$ valor basal vs 12 meses; † $p<0,01$ valor basal vs 12 meses

IV.2.8.2 Mujeres

Entre las mujeres, los niveles de FSH y LH aumentaron durante el periodo de seguimiento. Se encontraron diferencias significativas con respecto a los valores basales en FSH y LH al analizar el total de mujeres (tabla 57), y en FSH en el grupo RSN (tabla 58). Los incrementos observados en los valores de LH en el grupo RSN y en FSH y LH en el grupo control no alcanzaron significación estadística.

Los valores de FSH fueron significativamente mayores en el grupo RSN vs grupo control tanto basal como a los 12 meses, debido a un mayor número de mujeres posmenopáusicas en el grupo RSN, como se comentó en el estudio descriptivo (100% en grupo RSN vs 67% en grupo control; $p<0,05$). Aunque LH estaba más elevada en el grupo RSN, no se alcanzó la significación estadística intergrupo al inicio del estudio pero sí a los 12 meses.

Al estudiar de forma conjunta a las mujeres, sin separar por grupo de tratamiento, los niveles de estradiol fueron algo inferiores al final del estudio, pero sin diferencia significativa respecto a los niveles basales. Por grupo de tratamiento, los niveles de estradiol disminuyeron significativamente en el grupo RSN y

tendieron a aumentar, sin ser significativo el incremento, en el grupo control. No se observaron diferencias entre grupos ni al inicio del estudio ni a los 12 meses.

Tabla 57. Evolución de las hormonas sexuales en mujeres.

	Mujeres(n=14)		p
	Basal	12 meses	
FSH (mUI/ml)	46,79±31,59	81,97±38,25	0,001
LH (mUI/ml)	32,70±27,32	54,19±16,66	0,015
Estradiol (pg/ml)	18,92±7,22	14,92±11,19	0,361

FSH (mujeres premenopáusicas): (3,5-12,5) mUI/ml

FSH (mujeres posmenopáusicas): (26-135) mUI/ml

LH (mujeres premenopáusicas): (2,4-12,6) mUI/ml

LH (mujeres posmenopáusicas): (7,7-59) mUI/ml

Estradiol (mujeres premenopáusicas): (10-261) pg/ml

Estradiol (mujeres posmenopáusicas): <10 pg/ml

Tabla 58. Evolución de las hormonas sexuales en mujeres, por grupo de tratamiento

	Risedronato+calcio+vitaminaD (n=11)		calcio+vitaminaD (n=5)	
	Basal	12 meses	Basal	12 meses
FSH (mUI/ml)	53,07±29,34*†	95,91±29,99*†	21,38±16,81†	43,27±25,14†
LH (mUI/ml)	35,12±26,46	61,35±13,83†	15,70±20,46	40,10±16,69†
Estradiol(pg/ml)	19,60±7,33*	13,73±6,91*	18,20±7,26	27,67±19,22

* p<0,05 intragrupo; † p<0,05 intergrupo

En las mujeres, no se encontró correlación entre las hormonas sexuales (ni basalmente ni a los 12 meses) y el porcentaje de cambio de DMO a ningún nivel.

Analizando conjuntamente, sin diferenciar por sexo, los valores de FSH y LH basales se correlacionaron positivamente con los porcentajes de cambio (basal-6 meses y basal-12 meses) a nivel de columna lumbar y de trocánter.

La FSH y la LH al final del estudio se correlacionaron positivamente con el cambio en la DMO lumbar a los 6 meses y en región trocantérea a los 6 y 12 meses (tabla 59).

Tabla 59. Correlación entre FSH, LH y el % de cambio de DMO a distintos niveles.

	%DMO LUMB 6 m	%DMO LUMB 12 m	%DMO CF 6 m	%DMO CF 12 m	%DMO FT 6 m	%DMO FT 12 m	%DMO TROC 6 m	%DMO TROC 12 m	%DMO IT 6 m	%DMO IT 12 m
FSH basal (n=75)	0,300**	0,236*	0,146	0,175	0,177	0,120	0,335**	0,305*	0,144	0,211
LH basal (n=75)	0,306**	0,229*	0,108	0,111	0,172	0,061	0,312**	0,284*	0,129	0,151
FSH 12 meses (n=62)	0,343**	0,161	0,045	0,054	0,087	0,096	0,316*	0,304*	-0,007	0,008
LH 12 meses (n=62)	0,336**	0,131	-0,048	0,012	0,035	0,002	0,332**	0,287*	-0,087	-0,082

* p<0,05; ** p<0,001

Al analizar los valores de FSH y LH por sexo, tanto al inicio como al final del estudio las mujeres presentaban niveles más elevados de gonadotropinas que los varones (tabla 60).

Tabla 60. Valores de FSH y LH por sexo.

	Hombres (n=58)	Mujeres (n=18)	p
FSH basal (mUI/ml)	16,46±9,55	42,51±29,98	0,002
LH basal (mUI/ml)	15,73±10,65	28,65±25,66	0,051
FSH 12 meses (mUI/ml)	13,37±10,53	81,88±36,86	<0,001
LH 12 meses (mUI/ml)	12,20±11,10	55,68±17,06	<0,001

Puesto que el factor sexo podía interferir en los resultados, como se mencionó anteriormente en el apartado análisis de la DMO, se tuvo en cuenta el efecto del sexo introduciéndolo como factor, junto con el tratamiento, en un ANOVA de clasificación doble. El factor sexo no modificó los resultados obtenidos al analizar el porcentaje de cambio de DMO por grupo de tratamiento.

IV.2.9 Farmacos que pueden interferir en el metabolismo óseo

Al analizar la posible relación entre los fármacos que influyen en la masa ósea y los valores de DMO, se encontró diferencia significativa entre los sujetos que tomaban diuréticos de asa (40% del total de pacientes, sin diferencias significativas entre grupos) y los que no en el porcentaje de cambio de DMO a nivel de cuello femoral a los 6 y 12 meses. Los pacientes que tomaban diuréticos de asa mostraron mayor pérdida de masa ósea (tabla 61).

Tabla 61. % cambio de DMO en cuello femoral entre los pacientes que recibieron diuréticos de asa y los que no.

	diuréticos de asa (n=32)	no diuréticos de asa (n=49)	p
% cambio DMO cuello femoral 6 meses vs basal	-2,76±4,71	0,27±6,22	0,023
% cambio DMO cuello femoral 12 meses vs basal	-2,40±7,27	1,18±7,36	0,037

Sin embargo, al ajustar estos datos por medio de ANCOVA introduciendo el factor tiempo de hospitalización, se perdió la significación estadística inicialmente encontrada (tabla 62).

Tabla 62. % cambio de DMO en cuello femoral entre los pacientes que recibieron diuréticos de asa y los que no, ajustado por días de hospitalización.

	diuréticos de asa (n=32)	no diuréticos de asa (n=49)	p
% cambio DMO cuello femoral 6 meses vs basal	-2,75±4,56	-0,74±6,13	0,080
% cambio DMO cuello femoral 12 meses vs basal	-1,97±7,19	0,42±7,95	0,165

IV.2.10 Efectos adversos

Trece pacientes refirieron efectos adversos leves. Ocho en el grupo RSN aquejaron molestias gastrointestinales inespecíficas y autolimitadas. Tres pacientes en el grupo control refirieron también molestias gastrointestinales leves tras la toma de calcio y vitamina D que fueron desapareciendo en las tomas sucesivas. Dos pacientes en el grupo control presentaron una erupción cutánea leve, en

dudosa relación con la medicación recibida. No hubo diferencias significativas entre grupos (tabla 63).

Tabla 63. Efectos adversos por grupo de tratamiento.

	Risedronato+calcio+ Vitamina D (n=41)	calcio+vitamina D (n=40)	p
Efectos adversos			0,390
-Si	8 (19,5%)	5(12,5%)	
-No	33 (80,5%)	35(87,5%)	

DISCUSSION

V. DISCUSIÓN

El trasplante hepático se ha consolidado en el manejo de las hepatopatías crónicas terminales. La mejoría en la supervivencia de los pacientes trasplantados ha permitido adquirir un mayor conocimiento de las complicaciones en su seguimiento a largo plazo, entre ellas, la osteoporosis.

En los últimos años se están desarrollando nuevas terapias para el tratamiento de la osteoporosis posmenopáusica, los bisfosfonatos (BF) han sido uno de los fármacos más empleados.

Sin embargo, uno de los desafíos en el manejo de la osteoporosis es la evaluación de los diferentes BF en subgrupos específicos de pacientes con osteoporosis secundaria. En lo que respecta a la osteoporosis postrasplante, el escaso número de estudios aleatorizados y el pequeño tamaño en las series de pacientes han limitado la posibilidad de extraer conclusiones.

Nuestro estudio es el primero en evaluar la eficacia y seguridad de Risedronato (RSN) en pacientes sometidos a trasplante hepático.

V.1 Caracterización de la población estudiada

Nuestros pacientes presentaron una edad media de 55 años, similar a los casos descritos en otros trabajos (134-136). Otros autores refieren pacientes algo más jóvenes (medias entre 43 y 48 años) (137),(138). En nuestro trabajo el 79% de los pacientes tenía sexo masculino y 21% sexo femenino, semejante a lo descrito en la literatura (134),(135),(137),(138).

Las principales etiologías de la hepatopatía en nuestros casos fueron enólica y viral (virus hepatitis C), siendo 29% los pacientes afectados por cada una de ellas, seguido de la hepatitis viral por virus de la hepatitis B en un 9% de pacientes. El resto presentaban etiologías mixtas (viral + enólica) o pertenecían a un grupo de etiología miscelánea (autoinmune, criptogenética). Otros autores refieren un mayor porcentaje de cirrosis enólica (entre 43% y 56%) (134-136), siendo el porcentaje de pacientes con hepatopatía viral menor al referido en nuestro estudio. Crawford describe un menor porcentaje de pacientes con etiología enólica (23%) y un porcentaje similar al encontrado por nosotros de hepatopatía viral (137). Atamaz encuentra sólo un 10% de etiología enólica y un porcentaje algo superior al nuestro de etiología viral (138).

En cuanto al estadio de Child, el estadio C fue el más frecuente, en 27 pacientes (53%), seguido del estadio B en 17 pacientes (33%) y, finalmente del estadio A en 7 pacientes (14%). Resultados similares a los descritos por Monegal

(134) y Atamaz (138). Bodingbauer (135) y Millonig (136) encuentran un mayor porcentaje de pacientes en estadio B (54% y 60% respectivamente) que en estadio C (34% y 14% respectivamente).

En lo que a masa ósea se refiere, en este trabajo ambos grupos fueron comparables a todos los niveles excepto a nivel de columna lumbar. El grupo que recibía tratamiento con RSN presentó una menor DMO y menor T-score a dicho nivel. Estas diferencias no se observaron en términos de Z-score y se deben a un mayor porcentaje de mujeres posmenopáusicas en el grupo que recibía RSN. Este dato se tuvo en cuenta al realizar el análisis estadístico y se realizaron los ajustes precisos.

Los valores de DMO en columna y cadera fueron menores en nuestro estudio que en otros trabajos publicados (134),(135),(137),(138) debido a que en estos estudios no figuraba presentar una DMO disminuida (al menos en rango de osteopenia) como criterio de inclusión.

V.2 Estudio bioquímica elemental

Los niveles séricos de calcio se incrementaron gradualmente durante el seguimiento, permaneciendo en el rango de normalidad. Esta observación también ha sido referida por otros autores, incluso a pesar de disminuciones transitorias de la calcemia tras infusiones del Pamidronato (134). Sin embargo, los valores de calcio corregido mostraron una disminución a lo largo del periodo del seguimiento, acorde con el aumento en las cifras de albúmina.

En nuestro estudio se observó la tendencia a un aumento no significativo de los niveles de creatinina postrasplante. En el estudio de Crawford y cols. los niveles de creatinina permanecían en el rango de normalidad a lo largo del primer año postrasplante, pero presentaron un aumento significativo que fue similar en ambos grupos (Zoledronato y placebo) (137). Este hallazgo también ha sido referido por otros autores (134).

En los parámetros de bioquímica elemental sólo se observaron diferencias entre ambos grupos en los valores de fosfatasa alcalina (FA) sérica a los 6 y 12 meses, que fueron significativamente menores en el grupo que recibía tratamiento con RSN. Es probable que los menores valores de FA encontrados en el grupo que recibía tratamiento antirresortivo se deban al descenso de los niveles de FA ósea, marcador tradicional de formación ósea. El marcador de formación P1NP también presentó niveles significativamente menores en el grupo RSN a los 6 y 12 meses. Resultados similares han encontrado otros estudios, en el grupo que recibía tratamiento con Pamidronato (134) o Zoledronato (137).

V.3 Densidad mineral ósea

No está suficientemente establecido cual es el tratamiento más eficaz en la prevención y tratamiento de la pérdida de masa ósea después del trasplante. Muchos de los estudios con resultados favorables para los bisfosfonatos se realizaron sin grupo control, por lo que el efecto beneficioso puede atribuirse incorrectamente al tratamiento y deberse a la mejoría del estado general que tiene lugar después del trasplante. La falta de estudios aleatorizados controlados y los diseños inadecuados han generado hallazgos conflictivos y poco convincentes con respecto a la eficacia de los bisfosfonatos en la osteoporosis postrasplante.

En nuestro estudio, los pacientes tratados con RSN presentaron un aumento significativo de la DMO en columna lumbar con respecto al valor basal a los 6 meses y a los 12 meses. Los pacientes en el grupo que recibía calcio y vitamina D no perdieron masa ósea a nivel lumbar, y sólo a los 12 meses presentaron un aumento significativo respecto al valor basal.

A nivel de cuello femoral y de cadera total, el grupo RSN ganaba masa ósea a los 12 meses, mientras que en el grupo control se observó pérdida de hueso desde el sexto mes postrasplante, que no se recuperaba a los 12 meses. Sin embargo no se encontraron diferencias significativas en el porcentaje de cambio de masa ósea entre ambos grupos en ningún momento del estudio ni en ninguna región densitométrica.

El análisis por protocolo mostró un aumento significativo de masa ósea a los 12 meses en el grupo RSN, en región femoral total e intertrocantérea. En columna lumbar, también en el grupo que recibía RSN, se observó un aumento significativo a los 6 y 12 meses, al igual que en el análisis por intención de tratamiento pero de mayor magnitud. En el grupo control, el análisis por protocolo encontró un aumento significativo de masa ósea en columna lumbar a los 12 meses.

Valero y cols. estudiaron los efectos de *calcitonina* vs *Etidronato cíclico* en la DMO lumbar de 40 pacientes con trasplante hepático. Hubo un aumento significativo de la DMO en ambos grupos, pero los resultados se deben interpretar con precaución ya que no hubo grupo control (139). Otro estudio con el Etidronato cíclico combinado con alfacalcidol y calcio no encontró prevención de la pérdida de hueso a nivel lumbar ni femoral aunque tampoco hubo grupo control (140).

En un trabajo de Guichelaar y cols. en trasplantados hepáticos, el análisis histomorfométrico mostró que la *calcitonina* (n=14 *calcitonina*, n= 19 control) no tuvo efecto ni directo (número de osteoclastos, superficie de erosión) ni indirecto (grosor, número y separación trabecular) sobre los parámetros de resorción ósea (84).

Hay y cols. encontraron que la *calcitonina* subcutánea (100 UI/día) no logró prevenir la pérdida de hueso ni las fracturas en pacientes con cirrosis biliar primaria o colangitis esclerosante primaria receptores de trasplante hepático (141).

Con respecto al *Pamidronato*, los resultados son contradictorios. Un estudio no aleatorizado encontró un efecto positivo en la reducción de fracturas vertebrales en 13 pacientes con trasplante hepático (142). En otro trabajo de Dodidou y cols., 21 pacientes con trasplante hepático y 13 pacientes con trasplante cardíaco con pérdida de masa ósea elevada o fracturas osteoporóticas incidentes en los 2 primeros años después del trasplante recibieron 30 mg de Pamidronato iv/3 meses durante dos años, junto con calcio 1000 mg y vitamina D 1000 UI/día. Emplearon un grupo control histórico de 58 pacientes tratados con calcio y vitamina D. La DMO aumentó significativamente en columna lumbar y cuello femoral entre los pacientes tratados a pesar de que el tratamiento no se inició inmediatamente después del trasplante (143).

Otro estudio no aleatorizado con Pamidronato realizado por Pennisi y cols. se llevó a cabo en 85 pacientes receptores de trasplante hepático. 43 de ellos, que presentaban osteopenia u osteoporosis pretrasplante, recibieron el Pamidronato 30 mg iv cada 3 meses después del trasplante durante 1 año. El resto de pacientes se emplearon como grupo control. Se observó un aumento significativo de la DMO lumbar en los pacientes tratados con el Pamidronato frente al grupo control. La DMO en cuello femoral disminuyó en ambos grupos. Los autores concluyen que el Pamidronato parece tener efecto limitado al hueso trabecular sin modificar la estructura cortical del fémur (144).

En un trabajo de Ninkovic y cols., controlado y aleatorizado en 99 pacientes con trasplante hepático una infusión iv de Pamidronato, 60 mg, administrada preoperatoriamente, no tuvo ningún efecto significativo en la pérdida de masa ósea ni en la tasa de fracturas un año después del trasplante. Un hallazgo inesperado de este estudio fue la ausencia de pérdida de masa ósea lumbar y la baja tasa de fracturas (8%) en los pacientes no tratados, aunque sí hubo pérdida de hueso significativa a nivel de cuello femoral, que tampoco el Pamidronato pudo prevenir (83).

En un estudio multicéntrico reciente de Monegal y cols. con 79 pacientes, dos infusiones de Pamidronato 90mg iv (en las dos primeras semanas y 3 meses después del trasplante hepático) previnieron la pérdida de masa ósea a nivel lumbar durante el primer año. El Pamidronato no consiguió reducir la pérdida de hueso a nivel de cuello femoral ni la incidencia de fracturas postrasplante (134).

En cuanto a los datos con *Alendronato*, Millonig y cols. estudiaron durante 48 meses a 136 pacientes receptores de trasplante hepático. Todos los pacientes

recibieron 1000 mg de calcio y 400 UI de vitamina D. Además, aquellos que presentaban osteopenia u osteoporosis tomaron Alendronato semanal. La DMO lumbar y en cuello femoral aumentó en los pacientes con osteoporosis 12 meses después del trasplante (136).

Atamaz y cols., en el primer estudio aleatorizado y con grupo control realizado con *Alendronato* semanal, en 98 pacientes con trasplante hepático, durante 24 meses de seguimiento, observaron que el Alendronato (70 mg semanal) aumentaba de forma significativa la masa ósea a nivel lumbar (4,7%), de cuello femoral (5,4%) y de cadera total (4,2%) frente a calcio (1000 mg) y calcitriol (0,5 µg), sin embargo, no pareció ejercer efecto protector contra las fracturas (138).

Por lo que al *Zoledronato* se refiere, en un estudio de Crawford, 62 pacientes con trasplante hepático fueron aleatorizados para recibir *Zoledronato* (4 mg i.v.) o placebo 7 días después del trasplante y 1, 3, 6 y 9 meses postrasplante. Todos los pacientes recibieron carbonato cálcico 600mg/d y vitamina D 1000 U/d. El grupo con el Zoledronato perdió significativamente menor masa ósea en cadera. A nivel lumbar, también este grupo perdió menos masa ósea a los tres meses, pero la diferencia significativa entre los dos grupos desapareció a los 12 meses. El Zoledronato causó en algunas ocasiones hipocalcemia postinfusión e hiperparatiroidismo secundario temporal. Un hallazgo notable de este estudio fue la recuperación de la DMO lumbar a los 6 meses en el grupo placebo, que alcanzó casi los niveles basales, tras una disminución transitoria a los 3 meses. A los 12 meses, los valores de DMO superaban los basales tanto en el grupo placebo como en el grupo que recibió el Zoledronato (137). Esta mejoría espontánea en la DMO y la disminución en el MRO D-pyr en el grupo placebo pueden estar en relación con la mejoría del estado general, movilidad, masa muscular y nutrición como consecuencia de la una mejoría en la función hepática (12, 81), así como a una terapia inmunosupresora menos lesiva para el hueso. En este mismo estudio de Crawford se observó mayor pérdida de masa ósea en cadera que a nivel lumbar en el grupo placebo, alcanzando el nadir 6 meses después del trasplante, con recuperación parcial posterior (137). Los pacientes que recibieron tratamiento con Zoledronato no mostraron pérdida de masa ósea en cadera, al igual que en nuestro trabajo con RSN.

En otro estudio de Bodingbauer, los pacientes recibieron tratamiento con 8 infusiones de 4 mg de Zoledronato iv a lo largo de los 12 primeros meses postrasplante hepático (1 infusión por mes en los 6 primeros meses, otra a los 9 y otra a los 12 meses) además de carbonato cálcico (1000 mg/d) y vitamina D (800 UI/d). El objetivo primario de fractura en los primeros 24 meses postrasplante se presentó en 4 pacientes (8,5%) del grupo con Zoledronato (n=47) y en 11

pacientes (22,5%) en el grupo control (calcio+vitamina D3) (n=49) (p=0,050). Los parámetros densitométricos fueron significativamente mejores a nivel de cuello femoral en el grupo con Zoledronato sólo a los 6 meses, siendo similares en ambos grupos después. A nivel de columna lumbar no se encontraron diferencias entre ambos grupos ni a los 6 ni a los 12 meses (135).

El mismo grupo publicó un trabajo posteriormente, realizado en los mismos pacientes que el estudio previo en el que analizaban por histomorfometría los parámetros de distribución de la densidad de mineralización ósea en el momento del trasplante. Se estudiaron 39 pacientes, 21 en el grupo que recibía dosis elevadas del Zoledronato y 18 en el grupo control. Basalmente (en el momento del trasplante), el hueso trabecular mostró una disminución en las concentraciones media y pico de calcio, una mayor heterogeneidad de mineralización y un aumento en el porcentaje de áreas con baja mineralización con respecto al hueso normal. Considerando la clasificación de pacientes según Child-Turcotte-Pugh, no se encontraron diferencias entre los estadios A, B y C para ninguno de los parámetros de distribución de la densidad de mineralización ósea ni en hueso cortical ni en hueso trabecular. El marcador de formación ósea osteocalcina estaba en el límite menor de la normalidad y el marcador de resorción CTX estaba ligeramente elevado. Seis meses después del trasplante, el tratamiento con 4mg de Zoledronato iv/mes (n=21), mostró una reducción significativa del turnover óseo comparado con los pacientes tratados con Calcio y vitamina D (n=18) así como una cierta restauración de la mineralización (145). Esto indica una mejoría en las propiedades de la microarquitectura ósea que podría explicar el efecto beneficioso del tratamiento con Zoledronato en el riesgo de fractura observado dos años después del trasplante, a pesar de no lograr mejoría en la DMO respecto al grupo control (135).

Aunque la hormona paratiroidea recombinante humana mejora la DMO en pacientes con osteoporosis inducida por glucocorticoides, no hay estudios que evalúen su eficacia en la prevención de la osteoporosis postrasplante hepático. En un trabajo realizado por Cejka y cols. en 26 pacientes con trasplante renal en los primeros seis meses postrasplante, los autores concluyeron que teriparatida no mejoraba la DMO en ese periodo (146).

V.3.1 Resumen de resultados de la evolución de la masa ósea postrasplante hepático

Aunque los primeros estudios postrasplante mostraron un predominio de pérdida ósea a nivel lumbar y fracturas vertebrales (12), estudios más recientes refieren mayor pérdida de hueso a nivel de cadera (82),(83),(137). Parecen existir diferencias en la evolución natural de la DMO a nivel lumbar y femoral, con una

mayor pérdida de hueso a nivel femoral que persiste después del primer año postrasplante. Esta diferencia observada entre los primeros estudios y los actuales, se puede atribuir, al menos en parte a la terapia inmunosupresora empleada, con menor dosis de corticoides.

Así, en estudios prospectivos de pacientes receptores de trasplante hepático, la pérdida de hueso, en particular a nivel de columna lumbar, tuvo lugar durante los primeros 3-6 meses después del trasplante, con mejoría gradual posterior. En el segundo año postrasplante, la DMO lumbar recuperaba los niveles basales o incluso los superaba (76),(81). Algunos autores refieren que, a los 3 años, la DMO en cuello femoral mejoraba, pero todavía permanecía bajo los niveles basales (81). Varios trabajos (82),(83),(134) encuentran este descenso en la DMO a nivel de cuello femoral a los 6 y 12 meses, incluso a pesar del tratamiento con bisfosfonatos, lo que sugiere un pobre efecto de estos fármacos a nivel de hueso cortical.

Los resultados de nuestro estudio con RSN, encuentran globalmente resultados similares a lo referido en la literatura con otros bisfosfonatos en el trasplante hepático. RSN parece ejercer un mayor efecto en columna lumbar que en región femoral, si bien en el análisis por protocolo se observó una ganancia de masa ósea en cadera total y región intertrocanterea en el grupo que recibió RSN. Sin embargo no se encontraron diferencias entre el grupo intervención y el grupo control.

V.3.2 Tratamiento inmunosupresor

En nuestro estudio no encontramos correlación entre la dosis de inmunosupresores recibida y la DMO.

A pesar de que una gran mayoría de los estudios referidos en el apartado anterior no han logrado demostrar asociación entre la dosis acumulada de glucocorticoides y la pérdida de masa ósea densitométrica, Guichelaar y cols. en un trabajo publicado en 2004 sí encontraron dicha relación, por medio de análisis histomorfométrico de biopsias óseas en el postrasplante hepático. En este trabajo, la dosis acumulada de esteroides al mes y a los 4 meses se correlacionó positivamente con la pérdida de volumen óseo e inversamente con los parámetros de formación (84).

V.4 Fracturas vertebrales

Se han identificado varios factores de riesgo de fractura incidente en el postrasplante hepático: edad avanzada (81), fracturas vertebrales pretrasplante

(80),(90), hepatopatías colestásicas crónicas (12). Al igual que sucedía con la masa ósea, pocos autores (93) han encontrado relación entre la dosis de glucocorticoides y el riesgo de fractura en pacientes receptores de trasplante hepático.

En nuestro trabajo ninguno de estos factores resultó ser de riesgo para el desarrollo de fractura incidente. Doce pacientes (15%) presentaron fracturas incidentes durante el primer año postrasplante. Aunque hubo menos incidencia de fracturas entre los pacientes que recibían RSN, no se encontraron diferencias significativas respecto al grupo control.

Las estimaciones de fractura por fragilidad postrasplante varían ampliamente según los estudios. En varios trabajos los porcentajes de fracturas referidas oscilan entre 25-35%, principalmente en los primeros 6 meses después del trasplante (78, 81, 90, 91). Otros autores encuentran una menor tasa de fracturas (8%) (83, 92). En el estudio de Crawford y cols., 2 pacientes (6,67%) en el grupo placebo (n=30) presentaron fracturas vertebrales y 2 pacientes (6,25%) en el grupo con Zoledrónico (n=32) presentaron una fractura no vertebral (costilla y húmero respectivamente) (137). Bodingbauer y cols, encontraron fractura incidente en los primeros 24 meses postrasplante hepático en 4 pacientes (8,5%) del grupo que recibía el Zoledronato (n=47) y en 11 pacientes (22,5%) en el grupo control (calcio+vitamina D) (n=49), alcanzando la significación estadística (135).

Estas diferencias en la incidencia de fracturas referidas en los diferentes estudios puede deberse a varios factores: selección de pacientes, tratamientos inmunosupresores, criterios diagnósticos empleados para fractura vertebral. Sin embargo, en general las tasas de fracturas más elevadas aparecen en la literatura en los primeros trabajos, reportando los estudios más recientes tasas más bajas.

Ninkovic encontró una incidencia del 27% de fracturas vertebrales en los primeros tres meses después del trasplante en un estudio de 37 pacientes receptores de trasplante hepático entre 1993 y 1995 (90). En un estudio posterior del mismo grupo, desarrollado entre 1995 y 1998 la incidencia de fracturas en el primer año fue de sólo un 5%. Entre ambos estudios se produjo una considerable reducción en la dosis y duración del tratamiento con glucocorticoides, aunque el uso de ciclosporina y tacrolimus apenas se modificó (83).

Por tanto, parece que la historia natural de la osteoporosis postrasplante está mejorando en los últimos años. Otros factores que podrían explicar esta aparente disminución en la frecuencia de fracturas osteoporóticas postrasplante serían: realización del trasplante en un estadio más temprano de la hepatopatía y un mayor porcentaje de pacientes trasplantados por hepatitis virales que por hepatopatías colestásicas.

Otro aspecto a tener en cuenta que podría justificar al menos en parte las diferentes cifras de fracturas vertebrales referidas en la literatura, es el método de cuantificación de fracturas. Se ha objetado que las fracturas vertebrales ligeras (grados 0,5 a 1 de Genant) pueden ser particularmente subjetivas y que incluso, pueden no estar relacionadas con la osteoporosis. Sin embargo, las fracturas vertebrales ligeras detectadas con este método se asocian también con una disminución de la DMO, y pueden predecir fracturas vertebrales futuras (147).

V.5 Hormonas calciotropas

V.5.1 PTH

En nuestro trabajo observamos un incremento significativo de los niveles de PTH a los 6 y 12 meses con respecto al valor de los 3 meses. No se observaron diferencias entre grupos en ningún momento del estudio.

En el trabajo de Crawford y cols. en pacientes con trasplante hepático los niveles de PTH aumentaron significativamente en los meses 1º y 3º postrasplante en el grupo con Zoledronato, pero no en el grupo placebo (137). Este hiperparatiroidismo secundario se considera consecuencia del efecto antirresortivo del Zoledronato, presumiblemente como respuesta a la inhibición de la liberación del calcio óseo a la circulación.

El aumento de secreción de PTH tiene un efecto adverso sobre el hueso, aumentando el turnover y disminuyendo la masa ósea, sobre todo en hueso cortical. Algunos estudios (148) reflejan un leve aumento en los niveles de PTH en los primeros meses después del trasplante, pero este hallazgo no ha sido universal. Los mecanismos subyacentes pueden estar en relación con el déficit de vitamina D y la malabsorción intestinal de calcio o la disminución en la reabsorción tubular de calcio, efecto del tratamiento esteroideo. Más consistente ha sido el aumento en los niveles de PTH observado en el seguimiento a largo plazo y que la mayoría de autores ha puesto en relación con la insuficiencia renal inducida por ciclosporina (77, 85).

V.5.2 Calcidiol

Al inicio del estudio 91% de los pacientes presentaban niveles insuficientes de 25-OH vitamina D (< 30 ng/ml). En ambos grupos los niveles de vitamina D aumentaron desde el tercer mes ($p < 0,001$) y se mantuvieron a lo largo del estudio. Al año de seguimiento, el 52% de los pacientes alcanzó el rango de suficiencia (25-OH vitamina D > 30 ng/ml), permaneciendo el 29% con niveles insuficientes y el

19% con niveles en rango de deficiencia (<20 ng/ml). No se encontraron diferencias entre grupos durante el estudio.

En el trabajo previamente citado de Crawford y cols., se obtuvieron resultados similares, a los 12 meses los niveles de 25-OH vitamina D fueron significativamente mayores que los niveles pretrasplante en ambos grupos (137).

Crosbie y cols. encontraron correlación entre los niveles de 25-OH vitamina D a los 3 meses y el aumento de la DMO a los 6 meses, lo que sugiere que la normalización de los niveles de vitamina D puede ejercer un efecto positivo en la DMO (85). En nuestro trabajo, los niveles de 25-OH vitamina D a los 12 meses se correlacionaron positivamente con el porcentaje de cambio de DMO a los 12 meses en cuello de fémur y en fémur total.

Encontramos también una correlación negativa entre la vitamina D y la PTH a los 12 meses. Parte de la variabilidad en la respuesta del hueso al tratamiento con vitamina D observada en los trabajos antes citados, se podría relacionar con la existencia o no de hiperparatiroidismo secundario. Aunque el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario es la respuesta homeostática normal al déficit de vitamina D, hay un elevado porcentaje de pacientes con cirrosis y déficit de vitamina D en los que no se observa esta respuesta (117).

Crawford y cols. en 113 pacientes con cirrosis encontraron que sólo un tercio de los que tenían 25-OH vitamina D por debajo de 16 ng/ml presentaron hiperparatiroidismo secundario. Un 12% de los pacientes con déficit de vitamina D, mostraron niveles de PTH por debajo del límite inferior de normalidad (122). Esta respuesta aparentemente paradójica de PTH la han referido otros autores en pacientes con cirrosis (128) y hasta en dos terceras partes de mujeres con osteoporosis posmenopáusica (123),(149) en las que esa respuesta inadecuada de PTH al déficit de vitamina D se ha denominado "hipoparatiroidismo funcional".

Aunque en numerosos estudios poblacionales se haya encontrado una correlación inversa entre los niveles de PTH y los de 25-OH D (150-152), en casi todos ellos hubo también un importante subgrupo de pacientes que presentaron bajos niveles tanto de 25-OH D como de PTH. Este subgrupo no se tuvo en cuenta ya que el objetivo de estos trabajos de investigación fue definir los niveles adecuados de 25-OH vitamina D que prevenían el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario. La distinción entre estos dos subgrupos de pacientes que tienen diferentes respuestas de PTH a vitamina D podría ser clínicamente relevante en cuanto a implicación en el turnover óseo. Se requieren estudios para determinar si la duración de niveles bajos de vitamina D influye en la aparición de hiperparatiroidismo secundario, si los niveles intracelulares de magnesio (149), la ingesta de calcio (153) o proteínas (154) podrían tener un efecto directo en el

receptor sensible a calcio y por tanto en el desarrollo de hiperparatiroidismo secundario (117). Otros autores encontraron que en pacientes con niveles bajos de 25-OH vitamina D, la función renal (filtrado glomerular) fue el principal determinante de la elevación de PTH, siendo mayores los niveles de PTH en pacientes con filtrado glomerular inferior a 60 ml/min (155).

En nuestro estudio, se encontraron valores más elevados de PTH a los 12 meses entre aquellos pacientes con vitamina D a los 12 meses <20 ng/ml y aclaramiento de creatinina <60 ml/min. El valor de PTH en este subgrupo fue significativamente superior al presentado por pacientes con vitamina D >20 ng/ml, independientemente del aclaramiento de creatinina.

V.6 Marcadores de remodelado óseo

V.6.1 P1NP, β -ctx y d-pyr

Los marcadores de remodelado óseo también aportan información acerca de los mecanismos de pérdida de hueso en el periodo postrasplante.

En cuanto a los marcadores de resorción hay datos contradictorios. Giannini y cols. no encontraron cambios significativos en la hidroxiprolina urinaria ni al año ni a los 2 años después del trasplante, pero la excreción urinaria de NTX (telopéptido amino-terminal del colágeno tipo I) mostró una disminución significativa a los dos años comparado con los valores basales (97). Crosbie y cols. encontraron unos valores de desoxipiridinolina que doblaban los basales, dos meses después del trasplante (85). En un estudio de 70 pacientes con trasplante cardíaco Shane y cols., objetivaron un aumento temprano, al mes y a los tres meses del trasplante, en los marcadores de resorción hidroxiprolina, piridinolina y desoxipiridinolina, así como un descenso al mes y a los tres meses en los niveles de osteocalcina, recuperando todos ellos los valores basales a los 6 meses. El periodo de seguimiento fueron 3 años. Concluyeron que la pérdida rápida de masa ósea se limita a los primeros meses postrasplante. Durante los primeros 6 meses se observó que los marcadores de remodelado indicaban un desacoplamiento entre la formación y la resorción (156).

Al inicio de nuestro estudio, los marcadores de resorción ósea β -CTX y D-pyr estaban aumentados en un 43 % y 53% de los pacientes respectivamente. El marcador de formación P1NP resultó estar aumentado en un 28% de los pacientes.

β -CTX disminuyó significativamente en ambos grupos a los 3, 6 y 12 meses con respecto al valor basal. Este descenso fue superior en el grupo que recibía RSN en el análisis por protocolo. D-pyr disminuyó de manera significativa a los 12 meses en el grupo de pacientes con RSN tanto en el análisis por intención de tratamiento

como en el análisis por protocolo. Al igual que sucedió con el marcador de resorción β -CTX, el análisis por protocolo encontró un valor de D-pyr significativamente menor en el grupo RSN a los 12 meses con respecto al grupo control. Estos resultados reflejan el efecto inhibidor de la resorción ósea ejercido por RSN. Se ha descrito que el tratamiento antirresortivo induce una disminución del 30-60% en los marcadores de resorción a los 3-6 meses de iniciarse el tratamiento (67),(157). En nuestro trabajo observamos un descenso de β -CTX a los tres meses del 32% en el análisis por intención de tratamiento y del 61% en el análisis por protocolo.

Observando conjuntamente los resultados del cambio en los marcadores de resorción β -CTX y D-pyr, el efecto antirresortivo de RSN fue más fielmente reflejado por β -CTX en nuestro estudio tanto al analizar los datos por intención de tratamiento como por protocolo. Este hecho se debe a que los marcadores de remodelado óseo medidos en sangre presentan menor variabilidad biológica que los urinarios y apoya la tendencia actual que considera β -CTX mejor marcador de resorción que D-pyr.

El marcador de formación P1NP aumentó significativamente en el grupo que recibía calcio y vitamina D a los 6 meses con respecto al valor basal, siendo sus niveles más elevados en este grupo que en los pacientes que recibieron RSN a los 6 y 12 meses en el análisis por protocolo. En el grupo RSN, al recibir un fármaco antirresortivo, se disminuye también la formación ósea, explicándose así el diferente comportamiento de P1NP entre el grupo intervención y el grupo control.

A partir del sexto mes postrasplante se observó la tendencia a un descenso de P1NP en ambos grupos, que no alcanzó la significación estadística. Este dato podría explicarse por un aumento de la formación ósea en los primeros 6 meses después del trasplante, seguido de un descenso de la misma a partir del sexto mes, momento en que se habría alcanzado un equilibrio entre la resorción y la formación, con probable predominio de ésta a partir de entonces.

Otros autores encuentran resultados similares a los nuestros con marcadores de formación y resorción ósea. Crawford y cols. encontraron que los niveles de D-pyr basales estaban aumentados con respecto a los valores de normalidad y disminuyeron de forma significativa a lo largo del año de seguimiento hasta alcanzar el rango de normalidad a los 12 meses en ambos grupos (Zoledronato y placebo). La FA ósea disminuyó en el primer mes después del trasplante en ambos grupos. A partir del tercer mes y hasta el final del seguimiento el grupo con Zoledronato presentó unos niveles significativamente menores de FAO que el grupo placebo, consecuencia del efecto antirresortivo del Zoledronato (137).

En el trabajo de Bodingbauer y cols., la osteocalcina aumentó menos en el grupo con Zoledronato. Los demás MRO medidos (OPG, FAO, crosslaps) y la PTH

permanecieron similares entre los dos grupos a lo largo del tiempo. Las biopsias óseas tras 6 infusiones de Zoledronato mostraron que los parámetros estáticos de formación ósea y la cantidad de nuevo hueso formado estaban disminuidos en el grupo con Zoledronato comparado con el grupo control. Estos cambios son consistentes con el efecto de reducción del turnover óseo del bisfosfonato en el tejido óseo. El contenido mineral del hueso no presentó diferencias entre ambos grupos, lo que indica que el tratamiento con dosis elevadas de Zoledronato no resultó en hipo o hipermineralización de la matriz ósea a los 6 meses de observación (135).

Misof observó que en el grupo control aumentaron significativamente los niveles de osteocalcina a los 6 meses frente al grupo con Zoledronato, cuyos niveles aumentaron con respecto al valor basal pero se mantuvieron en el rango de la normalidad. CTX disminuyó significativamente en el grupo con Zoledronato frente al grupo control (145).

Shane y cols. observaron disminución significativa de D-pyr en orina a los 3 meses en el grupo de pacientes con trasplante cardíaco que recibía bisfosfonatos frente al grupo control (158).

Varios autores han encontrado un aumento en la osteocalcina sérica tres meses después del trasplante hepático (77),(81), pero medidas más tempranas muestran una disminución inicial en el marcador, también observado después del trasplante cardíaco (156).

La evidencia actual, por lo tanto, sugiere que la pérdida de hueso después del trasplante hepático está causada por un aumento inicial en el turnover y resorción óseos, junto a una disminución en la formación. Después la formación ósea aumenta y podría superar a la resorción. Estos cambios serían consistentes con la rápida disminución de la DMO observada en los primeros meses postrasplante y la recuperación posterior hacia valores basales, encontrada en la mayoría de estudios. Guichelaar y cols. observaron mediante análisis histomorfométrico en 33 pacientes con hepatopatía colestásica crónica, que a pesar de la pérdida inicial de hueso postrasplante, a los 4 meses, el metabolismo óseo ha mejorado, con aumento de la formación ósea y un balance más acoplado de formación y resorción (89). Los resultados del cambio en los marcadores de remodelado óseo encontrados en nuestro trabajo, apoyarían esta hipótesis.

Por otra parte, al dividir por cuartiles el porcentaje de cambio de β -CTX, se observó que los pacientes con mayor porcentaje de cambio de β -CTX a los 3 meses presentaban mayor ganancia de masa ósea a nivel lumbar a los 6 y 12 meses que aquellos con menor porcentaje de cambio de β -CTX.

Igualmente, la división por cuartiles del cambio de β -CTX a los 6 meses mostró que los pacientes con mayor pérdida de β -CTX a los 6 meses (cuartil 1º) ganaron más masa ósea en fémur total a los 12 meses que aquellos que pertenecían al cuartil 3º. Otros autores encuentran efectos similares. Kim y cols. en un estudio realizado en 138 mujeres posmenopáusicas coreanas con osteoporosis tratadas con terapia hormonal o Alendronato, encontraron que el porcentaje de cambio de NTX urinario a los 3 meses se correlacionaba con el porcentaje de cambio de la DMO lumbar y en cuello femoral a los 12 meses de tratamiento. Cuando los MRO se estratificaron por terciles, la ganancia media de DMO en columna lumbar era mayor entre aquellas pacientes con los terciles con mayores valores basales de NTX urinario y con terciles de mayor porcentaje de cambio de NTX urinario. El análisis de regresión logística demostró que el porcentaje de cambio de NTX a los 3 meses era un predictor independiente para identificar a los pacientes no respondedores (159).

Varios estudios reflejan que cuanto mayor es el remodelado óseo basalmente, mayor es la masa ósea ganada tras el tratamiento con agentes antirresortivos (160).

Por su parte, Ravn y cols. analizando el efecto del Alendronato en 67 mujeres en la posmenopausia temprana encontraron que el cambio de los MRO (osteocalcina, C-telopéptidos séricos y urinarios del colágeno tipo 1, N-telopéptidos urinarios del colágeno tipo 1 (NTX)) a los 3-12 meses con respecto a los valores basales, se correlacionaban con el cambio en la DMO lumbar a los 2 años. Los autores concluyen que los cambios a corto plazo en los MRO eran predictores válidos del cambio a largo plazo en la DMO y una alternativa válida a la densitometría ósea para monitorizar el tratamiento con Alendronato. Además encontraron que los valores basales elevados en los MRO se asociaban con una mayor respuesta al Alendronato (161). Otros autores han encontrado datos similares entre mujeres posmenopáusicas que recibían tratamiento con terapia hormonal sustitutiva (67, 157).

V.6.2 OPG y RANK-L

En nuestro trabajo, no encontramos ninguna correlación entre OPG o RANKL y la DMO o los marcadores de remodelado en ningún momento del estudio.

Varios autores han estudiado el sistema OPG/RANKL en los pacientes con hepatopatías crónicas. Monegal y cols. determinaron OPG y RANKL en 22 pacientes cirróticos remitidos a trasplante hepático. Los niveles de OPG fueron mayores y los de RANKL menores en cirróticos que en los controles, con aumento del cociente OPG/RANKL. No encontraron diferencias en los niveles de OPG entre pacientes con

y sin osteoporosis por criterios densitométricos o fracturas. Se encontró correlación negativa entre los niveles de OPG y la DMO en cuello femoral y en cadera total. Los valores de OPG no se correlacionaron con los marcadores de remodelado óseo (162).

Moschen estudió a 193 pacientes con hepatopatía crónica (con y sin cirrosis), comparándolos con 56 controles sanos. Los niveles séricos de RANKL estaban significativamente elevados entre los pacientes con hepatopatía crónica no cirróticos, pero no entre aquellos que presentaban cirrosis comparado con los controles sanos. OPG estaba elevada 1,6 veces en los pacientes sin cirrosis y 2,8 veces en los pacientes con cirrosis frente a los controles sanos. La etiología de la hepatopatía no influyó en los niveles de OPG o RANKL. En el subgrupo de pacientes con cirrosis (n=87), se observó un aumento significativo en el ratio OPG/sRANKL entre aquellos que presentaban osteopenia u osteoporosis en columna lumbar y cuello femoral comparado con los que presentaban DMO normal. Los autores interpretan que el aumento de los niveles de OPG y del cociente OPG/RANKL podría representar una respuesta homeostática que intenta prevenir una mayor pérdida de masa ósea (163).

En nuestro estudio no encontramos diferencia entre pacientes con osteopenia vs pacientes con osteoporosis en los niveles de OPG, RANKL o en el cociente OPG/RANKL. Tampoco encontramos relación entre la etiología de la hepatopatía y los valores de OPG o RANKL. Basalmente, el 21,5% de los pacientes mostraban niveles de OPG superiores al rango de normalidad. Ningún paciente presentó niveles elevados de RANKL ni al inicio ni al finalizar el año de seguimiento. No se observaron diferencias significativas entre ambos grupos en ningún momento del estudio.

En varios trabajos se ha estudiado el sistema OPG/RANKL en el periodo postrasplante. Fabrega y cols. en un estudio realizado en el periodo temprano postrasplante hepático encontraron niveles aumentados de OPG y RANKL en estos pacientes frente al grupo control, en los primeros 14 días postrasplante. Según refieren los autores, esta elevación de OPG y RANKL podría ser consecuencia de la activación del sistema inmune causada por el trasplante y podría estar involucrada en el proceso de remodelado óseo postrasplante, contribuyendo a la pérdida de masa ósea (164).

Malyszko y cols. estudiaron a 48 pacientes receptores de trasplante renal (periodo postrasplante: 42 ± 21 meses) y a 25 voluntarios sanos. Los niveles de OPG y RANKL no difirieron entre los voluntarios sanos y los pacientes trasplantados (165).

Fahrleitner y cols. analizaron los niveles de OPG en 57 pacientes receptores de trasplante cardíaco (tiempo medio desde el trasplante 3,2 años (1,1-11,5 años). La DMO en todas las subregiones del cuello femoral se correlacionó con las concentraciones de OPG. Tras ajustar por edad, IMC, Z-score del cuello femoral, función renal y meses desde el trasplante, los valores de OPG fueron el único predictor significativo de fracturas vertebrales prevalentes (166). En un estudio prospectivo de 14 pacientes (en la misma publicación citada) con trasplante cardíaco, los niveles de OPG descendieron un 41% 3 meses después del trasplante y un 47% transcurridos 6 meses. La pérdida de hueso a nivel lumbar y femoral a los 6 meses del trasplante se correlacionó con el descenso en los niveles de OPG a los 3 y 6 meses (coeficiente de correlación entre 0,60 y 0,82). Los valores de OPG por sí mismos explicaban el 67% de la variación de la DMO a nivel lumbar a los 6 meses del trasplante. Los autores concluyeron que los niveles de OPG descienden después del trasplante, tras iniciar el tratamiento inmunosupresor y se correlacionan de forma independiente con los cambios en la DMO, lo que implica que la OPG puede desempeñar un papel importante en el desarrollo de la osteoporosis postrasplante. En nuestro trabajo, la OPG disminuyó significativamente en el grupo que recibía tratamiento antirresortivo a los 12 meses con respecto al valor basal. No encontramos correlación entre el porcentaje de cambio de OPG y el de la DMO a ningún nivel.

Con respecto al efecto del tratamiento antirresortivo sobre los niveles de OPG y RANKL, en un estudio de 56 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis previamente no tratadas, el tratamiento con bisfosfonatos (Alendronato o Risedronato) aumentó significativamente los niveles de OPG a los 6 y 12 meses con respecto al grupo control. Los niveles de RANKL permanecieron sin cambios durante el mismo periodo (167). Sin embargo, en otro estudio realizado con RSN y teriparatida en 74 mujeres posmenopáusicas con osteoporosis los autores no encontraron cambios en la OPG a lo largo del estudio en ninguno de los grupos (control, RSN y teriparatida). RANKL disminuyó significativamente en todos los grupos (168).

Por tanto, los resultados son contradictorios y difíciles de interpretar. Hay que tener en cuenta que los niveles de OPG Y RANKL soluble en suero pueden no reflejar lo que sucede en el microambiente óseo y que es probable que un porcentaje de OPG y RANKL no procedan de fuentes óseas (66). Aún no se conoce qué proporción de OPG circulante es monomérica, dimérica o unida a RANKL, y cual de estas formas es la más relevante desde el punto de vista biológico. El mismo problema sucede para la determinación de RANKL circulante que, en su forma libre apenas es detectable en individuos sanos (61).

V.7 Hormonas sexuales

Al inicio de nuestro estudio, los valores de FSH basales mostraron una correlación negativa con la DMO a todos los niveles. En un estudio caso-control de 156 hombres (63 con osteoporosis y 93 controles) de 58 años de edad media, Karim y cols. encontraron que FSH fue mejor predictor de masa ósea en un análisis multivariante que testosterona, activina A o inhibina B. El aumento de FSH también se asoció en este estudio a una disminución de la DMO, lo que apoya los datos recientes de que la FSH tiene efectos directos en el metabolismo óseo independientemente de los esteroides sexuales (109).

Analizando conjuntamente todos los pacientes, sin diferenciar por sexo, los valores de FSH y LH basales se correlacionaron positivamente con los porcentajes de cambio en la DMO a los 6 y 12 meses a nivel de columna lumbar y de trocánter. La FSH y la LH al final del estudio mostraron una correlación positiva con el cambio en la DMO lumbar a los 6 meses y en región trocantérea a los 6 y 12 meses. Estos datos se deben a que las mujeres tenían valores más elevados de FSH y LH que los varones y presentaron mayor ganancia de masa ósea en columna lumbar a los 6 meses y en región trocantérea a los 12 meses.

El hipogonadismo es un hallazgo frecuente entre los pacientes con hepatopatías terminales, especialmente en varones, habiéndose estimado hasta en un 70% (84). Hay pocos datos acerca del cambio en el estatus de hormonas sexuales durante el periodo postrasplante, tampoco está bien esclarecido si el hipogonadismo afecta a la evolución del trasplante o si el tratamiento con andrógenos en varones trasplantados con hipogonadismo mejora los resultados a corto y largo plazo.

En este trabajo, para evaluar la función sexual en varones determinamos los valores de testosterona total. La testosterona circula en plasma de forma libre, unida a proteínas plasmáticas específicas (*sex hormone-binding globulin*-SHBG) y débilmente unida a proteínas no específicas como la albúmina. La fracción unida a la SHBG es biológicamente inactiva debido a la alta afinidad de la SHBG por la testosterona. La testosterona biodisponible incluye tanto la forma libre como la débilmente unida a albúmina y, generalmente, refleja con mayor exactitud la situación clínica que las concentraciones plasmáticas de testosterona total. A pesar de ello, la testosterona total (testosterona libre y unida a proteínas) es el mejor test diagnóstico aislado del hipogonadismo masculino, puesto que un valor disminuido generalmente indica hipogonadismo. Se debería medir la testosterona libre o la biodisponible sólo cuando se sospecha una anomalía en los niveles de SHBG. Las dos situaciones más comunes son la obesidad, en la que se descienden los niveles de SHBG, y la senectud, en la que aumentan levemente (169).

En nuestro estudio, observamos un aumento de testosterona total así como una disminución significativa en los valores de FSH y de LH en varones, al finalizar el año de seguimiento. No encontramos diferencias entre grupos. Floreani y cols. encontraron un ascenso inicial no significativo en los valores de FSH y LH a los 3 meses del trasplante, seguido de un descenso a los 12 meses, que tampoco fue significativo (77). Handelsman encontró que tras el trasplante hepático, la testosterona total y libre así como la SHBG tendían a retornar hacia un estado eugonadal a lo largo de los primeros doce meses postrasplante, si bien la testosterona total y libre permanecían en rangos inferiores a la normalidad (170). Otros autores han encontrado resultados similares (77, 81).

En nuestro estudio el número de varones que presentaban hipogonadismo primario disminuyó de manera significativa un año después del trasplante (29,3% al inicio frente a 4,3% a los 12 meses) y aumentó también de forma significativa el número de varones que presentaban normofunción gonadal (10,3% al inicio frente a 46,8% a los 12 meses), lo que representa una clara mejoría de la función sexual. El hipogonadismo asociado a la cirrosis hepática, implica tanto disfunción testicular como afectación del eje hipotálamo-hipofisario. La reversibilidad parcial del eje HHG observada después del trasplante hepático muestra el papel que la disfunción hepática desempeña en la etiopatogenia del hipogonadismo independientemente de la causa de la hepatopatía crónica. En algunos pacientes estas alteraciones persisten después del trasplante probablemente debido tanto al daño tóxico-metabólico previo, que es parcialmente irreversible como a los posibles efectos secundarios de la terapia inmunosupresora (171). Madersbacher y cols. estudiaron a 10 pacientes receptores de trasplante hepático antes y una media de 12 meses después del trasplante. Antes del trasplante, un 90% de los pacientes presentaban un descenso en los niveles de testosterona y referían disminución de la libido y de la función eréctil. Después del trasplante los valores de testosterona total se duplicaron y los de testosterona libre se multiplicaron por diez. Los pacientes referían mejoría temprana en la función sexual (tan pronto como 6 a 8 semanas después del trasplante). A diferencia de lo encontrado en nuestro estudio, LH y FSH aumentaron en la mayoría de pacientes. También encontraron un descenso de la SHBG, de la prolactina y del estradiol después del trasplante. Los autores sugieren que las alteraciones pretrasplante son reversibles en la mayoría de pacientes, que el fallo hepático *per se* es responsable de la mayoría de las alteraciones endocrinológicas observadas antes del trasplante y que estos cambios son independientes de la etiología del fallo hepático (107).

Con respecto al posible efecto del tratamiento inmunosupresor sobre la función gonadal, en nuestro trabajo no encontramos relación entre la dosis de

inmunosupresores acumulada y las hormonas sexuales. Es bien conocido que los corticoides suprimen el eje hipotálamo-hipófiso-gonadal (HHG) (172),(173). Fleischer estudió a 108 varones receptores de trasplante cardíaco. Un mes después del trasplante, los niveles de testosterona total estaban por debajo de la normalidad en el 63%, mientras que un 33% presentaba niveles disminuidos de testosterona libre. El 15% de los pacientes presentaba gonadotropinas elevadas al mes del trasplante, incrementándose hasta el 29% a los 6 meses. Estos datos sugieren una supresión del eje HHG inmediatamente después del trasplante, con recuperación posterior, y que los autores atribuyen al tratamiento esteroideo (la dosis de prednisona resultó ser el principal determinante de los valores de testosterona total y libre). Los resultados de este trabajo, por tanto parecen reflejar un elevado porcentaje de pacientes con hipogonadismo hipogonadotropo inmediatamente postrasplante, recuperándose el eje un año después y predominando entonces el hipogonadismo primario (174). Los resultados de nuestro estudio no permiten alcanzar conclusiones similares, pues observamos una disminución significativa del hipogonadismo primario y un descenso no significativo del hipogonadismo secundario. En el trabajo de Fleischer, al igual que en el nuestro, no se encontró relación entre la pérdida de hueso postrasplante y los niveles de testosterona, probablemente porque los pacientes estaban recibiendo tratamiento con calcitriol o alendronato (174).

En lo referente al papel de otros fármacos inmunosupresores sobre la función gonadal, a pesar de que estudios en modelos murinos muestran que ciclosporina A disminuye la testosterona tanto por afectación del eje HHG (175) como por inhibición directa de la síntesis testicular de testosterona (176) en el citado trabajo de Fleischer (174), la ciclosporina no parecía afectar a los niveles de testosterona. Tampoco se encontró afectación de la función gonadal debida al tratamiento con ciclosporina en trasplantados renales (177). El tacrolimus también parece ejercer un efecto tóxico directo sobre las células de Leydig tanto *in vitro* como en modelos animales (178),(171). Los datos de nuestro estudio no permiten confirmar dicho efecto.

V.8 Farmacos que afectan el metabolismo óseo

Los pacientes sometidos a trasplante hepático reciben numerosos fármacos en el periodo postrasplante. Algunos de estos tratamientos puede afectan al metabolismo óseo además del efecto, ya descrito, ejercido por los inmunosupresores.

En nuestro estudio, encontramos una mayor pérdida de masa ósea entre los pacientes que tomaban diuréticos de asa y los que no, a nivel de cuello femoral a los 6 y 12 meses. Los diuréticos de asa aumentan la calciuria al interferir con la reabsorción de calcio en el asa de Henle, con el consiguiente balance cálcico negativo que puede disminuir la densidad mineral ósea e incrementar el riesgo de fracturas. Sin embargo al ajustar el análisis introduciendo el factor días de hospitalización, se perdió la significación estadística.

Otros autores sí encuentran pérdida significativa de masa ósea en pacientes que reciben diurético de asa, si bien los resultados no se corrigieron por posibles factores de confusión. Rejnmark, en un estudio de 87 mujeres posmenopáusicas con osteopenia aleatoriamente asignadas a bumetanida (un diurético de asa) o placebo durante un año, observaron que el calcio urinario y la PTH aumentaron un 17 y 9% respectivamente, y la DMO disminuyó significativamente en cadera (-2%) en el grupo tratamiento comparado con placebo (179).

CONCLUSIONES

VI. CONCLUSIONES

- 1- Los pacientes de este estudio, receptores de trasplante hepático, presentaban basalmente osteoporosis en el 39% de los casos y osteopenia en el 61%. Se encontró una elevada prevalencia (91%) de niveles insuficientes (<30 ng/ml) de 25-OH Vitamina D en esta población.
- 2- El aminobisfosfonato Risedronato, administrado conjuntamente con calcio y vitamina D a pacientes receptores de trasplante hepático con baja masa ósea, aumentó precoz y significativamente la densidad mineral ósea en columna lumbar desde los 6 meses de tratamiento con respecto al valor basal. En el grupo control, que recibió sólo calcio y vitamina D, este aumento se observó a partir de los 12 meses. No se encontraron diferencias significativas entre ambos grupos en el cambio de masa ósea.
- 3- El análisis por protocolo mostró un aumento significativo de la densidad mineral ósea en las regiones femoral total e intertrocantérea a los 12 meses en el grupo que recibió Risedronato, con respecto al valor basal.
- 4- El tratamiento precoz durante un año con Risedronato asociado a calcio y vitamina D en pacientes receptores de trasplante hepático con baja masa ósea redujo significativamente el remodelado óseo, estimado por el marcador de remodelado β -CTX, frente al tratamiento con calcio y vitamina D (-58% vs -32%) en el análisis por protocolo. El marcador de resorción D-pyr no encontró diferencias entre ambos grupos.
- 5- Un mayor descenso de β -CTX a los 3 meses se asoció a una ganancia superior de masa ósea en columna lumbar a los 6 y 12 meses. Igualmente, el mayor descenso de β -CTX a los 6 meses se asoció a una mayor ganancia de masa ósea en cadera a los 12 meses.
- 6- El marcador de formación ósea P1NP, alcanzó valores más elevados en el grupo que recibió calcio y vitamina D a los 6 y 12 meses frente al grupo que recibió tratamiento con Risedronato.
- 7- La incidencia de fracturas durante el primer año postrasplante fue menor entre los pacientes que recibieron Risedronato, sin alcanzarse diferencia significativa respecto al grupo control.
- 8- Al finalizar el estudio, el 52% de los pacientes presentaron niveles de 25-OH vitamina D en el rango de suficiencia, frente al 9% del inicio. Se

observó una correlación inversa entre los niveles de 25-OH vitamina D y la PTH a los 12 meses. Los valores de PTH más elevados se encontraron en aquellos pacientes con niveles de 25-OH vitamina D inferiores a 20 ng/ml y aclaramiento de creatinina inferior a 60 ml/min.

- 9- La evolución de la densidad mineral ósea fue independiente de la dosis acumulada de los inmunosupresores empleados así como del número de rechazos, que suponen un incremento en la dosis de estos fármacos.
- 10- El estudio del eje hipófiso-gonadal mostró que un año después del trasplante hepático el porcentaje de varones con hipogonadismo primario descendió significativamente (29,3% basal frente a 4,3% a los 12 meses) y que el porcentaje de varones con normofunción gonadal se incrementó de forma igualmente significativa (10,3% basal frente a 46,8% a los 12 meses).
- 11- No se encontraron diferencias significativas en los efectos adversos entre el grupo de pacientes trasplantados que recibió Risedronato más calcio y vitamina D y el grupo que recibió sólo calcio y vitamina D.

BIBLIOGRAFIA

VII. BIBLIOGRAFIA

1. Clarke B. Normal bone anatomy and physiology. Clin J Am Soc Nephrol. 2008 Nov;3 Suppl 3:S131-9.
2. Cotran RS, Kumar V, Collins T. Patología estructural y funcional. 6ª ed. Madrid: McGraw-Hill; 2000.
3. Bonewald LF. Chapter 4. Osteocytes. Primer. 2008;7:22-27.
4. Bonewald LF. Establishment and characterization of an osteocyte-like cell line, MLO-Y4. J Bone Miner Metab. 1999;17(1):61-5.
5. Plotkin LI, Manolagas SC, Bellido T. Transduction of cell survival signals by connexin-43 hemichannels. J Biol Chem. 2002 Mar 8;277(10):8648-57.
6. Rubin CT, Lanyon LE. Kappa Delta Award paper. Osteoregulatory nature of mechanical stimuli: function as a determinant for adaptive remodeling in bone. J Orthop Res. 1987;5(2):300-10.
7. Boyle WJ, Simonet WS, Lacey DL. Osteoclast differentiation and activation. Nature. 2003 May 15;423(6937):337-42.
8. Ross FP. Chapter 3. Osteoclast Biology and Bone Resorption. Primer. 2008;7(1):16-22.
9. Smit TH, Burger EH. Is BMU-coupling a strain-regulated phenomenon? A finite element analysis. J Bone Miner Res. 2000 Feb;15(2):301-7.
10. Logan CY, Nusse R. The Wnt signaling pathway in development and disease. Annu Rev Cell Dev Biol. 2004;20:781-810.
11. Parfitt AM. Osteonal and hemi-osteonal remodeling: the spatial and temporal framework for signal traffic in adult human bone. J Cell Biochem. 1994 Jul;55(3):273-86.
12. Compston JE. Osteoporosis after liver transplantation. Liver Transpl. 2003 Apr;9(4):321-30.
13. Robey PG, Boskey AL. Chapter 6. The Composition of Bone. Primer. 2008;7(1):32-8.
14. Osteoporosis postmenopáusica. Guía de práctica clínica. REEMO. 2002;11:67-78.
15. Incidence of vertebral fracture in Europe: results from the European Prospective Osteoporosis Study (EPOS). J Bone Miner Res. 2002 Apr;17(4):716-24.
16. Herrera A, Martínez AA, Ferrández L, Gil E, Moreno A. Epidemiology of osteoporotic hip fractures in Spain. Int Orthop. 2006 Feb;30(1):11-4.
17. González-Macías J, Guañabens N, Gómez C, del Río L, Muñoz M, Delgado M et al. Guías de práctica clínica en la osteoporosis posmenopáusica, glucocorticoidea y del varón. Sociedad española de investigación ósea y del metabolismo mineral. Rev Clin Esp. 2008; 208 Supl 1:1-24.
18. Kanis JA. Chapter 33. Assessment of Fracture Risk. Primer. 2008;7(1):170-3.
19. Kanis JA, Burlet N, Cooper C, Delmas PD, Reginster JY, Borgstrom F, et al. European guidance for the diagnosis and management of osteoporosis in postmenopausal women. Osteoporos Int. 2008 Apr;19(4):399-428.
20. Kanis JA, Johnell O, Oden A, De Laet C, Jonsson B, Dawson A. Ten-year risk of osteoporotic fracture and the effect of risk factors on screening strategies. Bone. 2002 Jan;30(1):251-8.

21. Kanis JA, McCloskey EV, Johansson H, Strom O, Borgstrom F, Oden A. Case finding for the management of osteoporosis with FRAX[®]-assessment and intervention thresholds for the UK. *Osteoporos Int*. 2008 Oct;19(10):1395-408.
22. http://www.shef.ac.uk/FRAX/index_SP.htm.
23. Shea B, Wells G, Cranney A, Zytaruk N, Robinson V, Griffith L, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VII. Meta-analysis of calcium supplementation for the prevention of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):552-9.
24. Papadimitropoulos E, Wells G, Shea B, Gillespie W, Weaver B, Zytaruk N, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. VIII: Meta-analysis of the efficacy of vitamin D treatment in preventing osteoporosis in postmenopausal women. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):560-9.
25. Grant AM, Avenell A, Campbell MK, McDonald AM, MacLennan GS, McPherson GC, et al. Oral vitamin D3 and calcium for secondary prevention of low-trauma fractures in elderly people (Randomised Evaluation of Calcium or Vitamin D, RECORD): a randomised placebo-controlled trial. *Lancet* 2005;365:1621-8.
26. Bischoff-Ferrari HA, Dawson-Hughes B, Baron JA, Burckhardt P, Li R, Spiegelman D, et al. Calcium intake and hip fracture risk in men and women: a meta-analysis of prospective cohort studies and randomized controlled trials. *Am J Clin Nutr*. 2007 Dec;86(6):1780-90.
27. Chapuy MC, Arlot ME, Duboeuf F, Brun J, Crouzet B, Arnaud S, et al. Vitamin D3 and calcium to prevent hip fractures in the elderly women. *N Engl J Med*. 1992 Dec 3;327(23):1637-42.
28. Avenell A, Gillespie WJ, Gillespie LD, O'Connell DL. Vitamin D and vitamin D analogues for preventing fractures associated with involutional and postmenopausal osteoporosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2005;(3):CD000227.
29. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Giovannucci E, Dietrich T, Dawson-Hughes B. Fracture prevention with vitamin D supplementation: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Jama*. 2005 May 11;293(18):2257-64.
30. Bischoff-Ferrari HA, Willett WC, Wong JB, Stuck AE, Staehelin HB, Orav EJ, et al. Prevention of nonvertebral fractures with oral vitamin D and dose dependency: a meta-analysis of randomized controlled trials. *Arch Intern Med*. 2009 Mar 23;169(6):551-61.
31. Papapoulos SE. Chapter 49. Bisphosphonates for Postmenopausal Osteoporosis. *Primer*. 2008;7(1):237-41.
32. Drake MT, Clarke BL, Khosla S. Bisphosphonates: mechanism of action and role in clinical practice. *Mayo Clin Proc*. 2008 Sep;83(9):1032-45.
33. Brown JP, Kendler DL, McClung MR, Emkey RD, Adachi JD, Bolognese MA, et al. The efficacy and tolerability of risedronate once a week for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Calcif Tissue Int*. 2002 Aug;71(2):103-11.
34. Cremers SC, Pillai G, Papapoulos SE. Pharmacokinetics/pharmacodynamics of bisphosphonates: use for optimisation of intermittent therapy for osteoporosis. *Clin Pharmacokinet*. 2005;44(6):551-70.
35. Boivin GY, Chavassieux PM, Santora AC, Yates J, Meunier PJ. Alendronate increases bone strength by increasing the mean degree of mineralization of bone tissue in osteoporotic women. *Bone*. 2000 Nov;27(5):687-94.
36. Harris ST, Watts NB, Genant HK, McKeever CD, Hangartner T, Keller M, et al. Effects of risedronate treatment on vertebral and nonvertebral fractures in women with postmenopausal osteoporosis: a randomized controlled trial. *Vertebral Efficacy*

- With Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Jama*. 1999 Oct 13;282(14):1344-52.
- 37.Black DM, Cummings SR, Karpf DB, Cauley JA, Thompson DE, Nevitt MC, et al. Randomised trial of effect of alendronate on risk of fracture in women with existing vertebral fractures. Fracture Intervention Trial Research Group. *Lancet*. 1996 Dec 7;348(9041):1535-41.
- 38.McClung MR, Geusens P, Miller PD, Zippel H, Bensen WG, Roux C, et al. Effect of risedronate on the risk of hip fracture in elderly women. Hip Intervention Program Study Group. *N Engl J Med*. 2001 Feb 1;344(5):333-40.
- 39.Delmas PD, Recker RR, Chesnut CH, 3rd, Skag A, Stakkestad JA, Emkey R, et al. Daily and intermittent oral ibandronate normalize bone turnover and provide significant reduction in vertebral fracture risk: results from the BONE study. *Osteoporos Int*. 2004 Oct;15(10):792-8.
- 40.Black DM, Delmas PD, Eastell R, Reid IR, Boonen S, Cauley JA, et al. Once-yearly zoledronic acid for treatment of postmenopausal osteoporosis. *N Engl J Med*. 2007 May 3;356(18):1809-22.
- 41.Holick MF. Vitamin D deficiency. *N Engl J Med*. 2007 Jul 19;357(3):266-81.
- 42.Curtis JR, Westfall AO, Allison J, Becker A, Melton ME, Freeman A, et al. Challenges in improving the quality of osteoporosis care for long-term glucocorticoid users: a prospective randomized trial. *Arch Intern Med*. 2007 Mar 26;167(6):591-6.
- 43.Woo SB, Hellstein JW, Kalmar JR. Narrative [corrected] review: bisphosphonates and osteonecrosis of the jaws. *Ann Intern Med*. 2006 May 16;144(10):753-61.
- 44.Reid IR. Osteonecrosis of the jaw: who gets it, and why? *Bone*. 2009 Jan;44(1):4-10.
- 45.Heckbert SR, Li G, Cummings SR, Smith NL, Psaty BM. Use of alendronate and risk of incident atrial fibrillation in women. *Arch Intern Med*. 2008 Apr 28;168(8):826-31.
- 46.Lyles KW, Colon-Emeric CS, Magaziner JS, Adachi JD, Pieper CF, Mautalen C, et al. Zoledronic acid and clinical fractures and mortality after hip fracture. *N Engl J Med*. 2007 Nov 1;357(18):1799-809.
- 47.Burr DB, Miller L, Grynnpas M, Li J, Boyde A, Mashiba T, et al. Tissue mineralization is increased following 1-year treatment with high doses of bisphosphonates in dogs. *Bone*. 2003 Dec;33(6):960-9.
- 48.Odvina CV, Zerwekh JE, Rao DS, Maalouf N, Gottschalk FA, Pak CY. Severely suppressed bone turnover: a potential complication of alendronate therapy. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Mar;90(3):1294-301.
- 49.Barrera BA, Wilton L, Harris S, Shakir SA. Prescription-event monitoring study on 13,164 patients prescribed risedronate in primary care in England. *Osteoporos Int*. 2005 Dec;16(12):1989-98.
- 50.Information on bisphosphonates (marketed as Actonel, Actonel+Ca, Aredia, Boniva, Didronel, Fosamax, Fosamax+D, Reclast, Skelid, and Zometa). US Food and Drug Administration; January 8, 2008. Available at <http://www.fda.gov>.
- 51.Reginster J, Minne HW, Sorensen OH, Hooper M, Roux C, Brandi ML, et al. Randomized trial of the effects of risedronate on vertebral fractures in women with established postmenopausal osteoporosis. Vertebral Efficacy with Risedronate Therapy (VERT) Study Group. *Osteoporos Int*. 2000;11(1):83-91.

- 52.Sorensen OH, Crawford GM, Mulder H, Hosking DJ, Gennari C, Mellstrom D, et al. Long-term efficacy of risedronate: a 5-year placebo-controlled clinical experience. *Bone*. 2003 Feb;32(2):120-6.
- 53.Heaney RP, Zizic TM, Fogelman I, Olszynski WP, Geusens P, Kasibhatla C, et al. Risedronate reduces the risk of first vertebral fracture in osteoporotic women. *Osteoporos Int*. 2002;13(6):501-5.
- 54.Cranney A, Tugwell P, Adachi J, Weaver B, Zytaruk N, Papaioannou A, et al. Meta-analyses of therapies for postmenopausal osteoporosis. III. Meta-analysis of risedronate for the treatment of postmenopausal osteoporosis. *Endocr Rev*. 2002 Aug;23(4):517-23.
- 55.Watts NB, Lindsay R, Li Z, Kasibhatla C, Brown J. Use of matched historical controls to evaluate the anti-fracture efficacy of once-a-week risedronate. *Osteoporos Int*. 2003 Jun;14(5):437-41.
- 56.Watts NB, Cooper C, Lindsay R, Eastell R, Manhart MD, Barton IP, et al. Relationship between changes in bone mineral density and vertebral fracture risk associated with risedronate: greater increases in bone mineral density do not relate to greater decreases in fracture risk. *J Clin Densitom*. 2004 Fall;7(3):255-61.
- 57.Watts NB, Geusens P, Barton IP, Felsenberg D. Relationship between changes in BMD and nonvertebral fracture incidence associated with risedronate: reduction in risk of nonvertebral fracture is not related to change in BMD. *J Bone Miner Res*. 2005 Dec;20(12):2097-104.
- 58.Cohen S, Levy RM, Keller M, Boling E, Emkey RD, Greenwald M, et al. Risedronate therapy prevents corticosteroid-induced bone loss: a twelve-month, multicenter, randomized, double-blind, placebo-controlled, parallel-group study. *Arthritis Rheum*. 1999 Nov;42(11):2309-18.
- 59.Reid DM, Hughes RA, Laan RF, Sacco-Gibson NA, Wenderoth DH, Adami S, et al. Efficacy and safety of daily risedronate in the treatment of corticosteroid-induced osteoporosis in men and women: a randomized trial. European Corticosteroid-Induced Osteoporosis Treatment Study. *J Bone Miner Res*. 2000 Jun;15(6):1006-13.
- 60.Lanza FL, Hunt RH, Thomson AB, Provenza JM, Blank MA. Endoscopic comparison of esophageal and gastroduodenal effects of risedronate and alendronate in postmenopausal women. *Gastroenterology*. 2000 Sep;119(3):631-8.
- 61.Garnero P. Biomarkers for osteoporosis management: utility in diagnosis, fracture risk prediction and therapy monitoring. *Mol Diagn Ther*. 2008;12(3):157-70.
- 62.Peris P, Alvarez L, Monegal A, Guanabens N, Duran M, Pons F, et al. Biochemical markers of bone turnover after surgical menopause and hormone replacement therapy. *Bone*. 1999 Sep;25(3):349-53.
- 63.Alvarez L, Peris P, Pons F, Guanabens N, Herranz R, Monegal A, et al. Relationship between biochemical markers of bone turnover and bone scintigraphic indices in assessment of Paget's disease activity. *Arthritis Rheum*. 1997 Mar;40(3):461-8.
- 64.Eastell R, Colwell A, Hampton L, Reeve J. Biochemical markers of bone resorption compared with estimates of bone resorption from radiotracer kinetic studies in osteoporosis. *J Bone Miner Res*. 1997 Jan;12(1):59-65.
- 65.Khosla S. Minireview: the OPG/RANKL/RANK system. *Endocrinology*. 2001 Dec;142(12):5050-5.

- 66.Rogers A, Eastell R. Circulating osteoprotegerin and receptor activator for nuclear factor kappaB ligand: clinical utility in metabolic bone disease assessment. *J Clin Endocrinol Metab.* 2005 Nov;90(11):6323-31.
- 67.Chesnut CH, 3rd, Bell NH, Clark GS, Drinkwater BL, English SC, Johnson CC, Jr., et al. Hormone replacement therapy in postmenopausal women: urinary N-telopeptide of type I collagen monitors therapeutic effect and predicts response of bone mineral density. *Am J Med.* 1997 Jan;102(1):29-37.
- 68.Bauer DC, Sklarin PM, Stone KL, Black DM, Nevitt MC, Ensrud KE, et al. Biochemical markers of bone turnover and prediction of hip bone loss in older women: the study of osteoporotic fractures. *J Bone Miner Res.* 1999 Aug;14(8):1404-10.
- 69.Looker AC, Bauer DC, Chesnut CH, 3rd, Gundberg CM, Hochberg MC, Klee G, et al. Clinical use of biochemical markers of bone remodeling: current status and future directions. *Osteoporos Int.* 2000;11(6):467-80.
- 70.Garnero P, Shih WJ, Gineyts E, Karpf DB, Delmas PD. Comparison of new biochemical markers of bone turnover in late postmenopausal osteoporotic women in response to alendronate treatment. *J Clin Endocrinol Metab.* 1994 Dec;79(6):1693-700.
- 71.Delmas PD, Eastell R, Garnero P, Seibel MJ, Stepan J. The use of biochemical markers of bone turnover in osteoporosis. Committee of Scientific Advisors of the International Osteoporosis Foundation. *Osteoporos Int.* 2000;11 Suppl 6:S2-17.
- 72.Garnero P, Hausherr E, Chapuy MC, Marcelli C, Grandjean H, Muller C, et al. Markers of bone resorption predict hip fracture in elderly women: the EPIDOS Prospective Study. *J Bone Miner Res.* 1996 Oct;11(10):1531-8.
- 73.Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Bone metabolism in advanced cholestatic liver disease: analysis by bone histomorphometry. *Hepatology.* 2002 Oct;36(4 Pt 1):895-903.
- 74.Guañabens N, Pares A, Alvarez L, Martinez de Osaba MJ, Monegal A, Peris P, et al. Collagen-related markers of bone turnover reflect the severity of liver fibrosis in patients with primary biliary cirrhosis. *J Bone Miner Res.* 1998 Apr;13(4):731-8.
- 75.Ninkovic M, Love SA, Tom B, Alexander GJ, Compston JE. High prevalence of osteoporosis in patients with chronic liver disease prior to liver transplantation. *Calcif Tissue Int.* 2001 Dec;69(6):321-6.
- 76.Guichelaar MM, Kendall R, Malinchoc M, Hay JE. Bone mineral density before and after OLT: long-term follow-up and predictive factors. *Liver Transpl.* 2006 Sep;12(9):1390-402.
- 77.Floreani A, Mega A, Tizian L, Burra P, Boccagni P, Baldo V, et al. Bone metabolism and gonad function in male patients undergoing liver transplantation: a two-year longitudinal study. *Osteoporos Int.* 2001;12(9):749-54.
- 78.Eastell R, Dickson ER, Hodgson SF, Wiesner RH, Porayko MK, Wahner HW, et al. Rates of vertebral bone loss before and after liver transplantation in women with primary biliary cirrhosis. *Hepatology.* 1991 Aug;14(2):296-300.
- 79.Rodino MA, Shane E. Osteoporosis after organ transplantation. *Am J Med.* 1998 May;104(5):459-69.
- 80.Leidig-Bruckner G, Hosch S, Dodidou P, Ritschel D, Conradt C, Klose C, et al. Frequency and predictors of osteoporotic fractures after cardiac or liver transplantation: a follow-up study. *Lancet.* 2001 Feb 3;357(9253):342-7.
- 81.Monegal A, Navasa M, Guañabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone disease after liver transplantation: a long-term prospective study of bone

mass changes, hormonal status and histomorphometric characteristics. *Osteoporos Int.* 2001;12(6):484-92.

82.Keogh JB, Tsalamandris C, Sewell RB, Jones RM, Angus PW, Nyulasi IB, et al. Bone loss at the proximal femur and reduced lean mass following liver transplantation: a longitudinal study. *Nutrition.* 1999 Sep;15(9):661-4.

83.Ninkovic M, Love S, Tom BD, Bearcroft PW, Alexander GJ, Compston JE. Lack of effect of intravenous pamidronate on fracture incidence and bone mineral density after orthotopic liver transplantation. *J Hepatol.* 2002 Jul;37(1):93-100.

84.Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga J, Clarke BL, Hay JE. Immunosuppressive and postoperative effects of orthotopic liver transplantation on bone metabolism. *Liver Transpl.* 2004 May;10(5):638-47.

85.Crosbie OM, Freaney R, McKenna MJ, Curry MP, Hegarty JE. Predicting bone loss following orthotopic liver transplantation. *Gut.* 1999 Mar;44(3):430-4.

86.Hamburg SM, Piers DA, van den Berg AP, Slooff MJ, Haagsma EB. Bone mineral density in the long term after liver transplantation. *Osteoporos Int.* 2000;11(7):600-6.

87.Vedi S, Greer S, Skingle SJ, Garrahan NJ, Ninkovic M, Alexander GA, et al. Mechanism of bone loss after liver transplantation: A histomorphometric analysis. *J Bone Miner Res.* 1999 Feb;14(2):281-7.

88.Weinstein RS. Glucocorticoid-induced osteoporosis. *Rev Endocr Metab Disord.* 2001 Jan;2(1):65-73.

89.Guichelaar MM, Malinchoc M, Sibonga JD, Clarke BL, Hay JE. Bone histomorphometric changes after liver transplantation for chronic cholestatic liver disease. *J Bone Miner Res.* 2003 Dec;18(12):2190-9.

90.Ninkovic M, Skingle SJ, Bearcroft PW, Bishop N, Alexander GJ, Compston JE. Incidence of vertebral fractures in the first three months after orthotopic liver transplantation. *Eur J Gastroenterol Hepatol.* 2000 Aug;12(8):931-5.

91.Meys E, Fontanges E, Fourcade N, Thomasson A, Pouyet M, Delmas PD. Bone loss after orthotopic liver transplantation. *Am J Med.* 1994 Nov;97(5):445-50.

92.Hawkins FG, Leon M, Lopez MB, Valero MA, Larrodera L, Garcia-Garcia I, et al. Bone loss and turnover in patients with liver transplantation. *Hepatogastroenterology.* 1994 Apr;41(2):158-61.

93.Guichelaar MM, Schmoll J, Malinchoc M, Hay JE. Fractures and avascular necrosis before and after orthotopic liver transplantation: long-term follow-up and predictive factors. *Hepatology.* 2007 Oct;46(4):1198-207.

94.van Staa TP, Leufkens HG, Cooper C. The epidemiology of corticosteroid-induced osteoporosis: a meta-analysis. *Osteoporos Int.* 2002 Oct;13(10):777-87.

95.Canalis E, Delany AM. Mechanisms of glucocorticoid action in bone. *Ann N Y Acad Sci.* 2002 Jun;966:73-81.

96.Hayashi K, Yamaguchi T, Yano S, Kanazawa I, Yamauchi M, Yamamoto M, et al. BMP/Wnt antagonists are upregulated by dexamethasone in osteoblasts and reversed by alendronate and PTH: Potential therapeutic targets for glucocorticoid-induced osteoporosis. *Biochem Biophys Res Commun.* 2009 Feb 6;379(2):261-6.

97.Giannini S, Nobile M, Ciuffreda M, Iemmolo RM, Dalle Carbonare L, Minicuci N, et al. Long-term persistence of low bone density in orthotopic liver transplantation. *Osteoporos Int.* 2000;11(5):417-24.

98.Monegal A, Navasa M, Guanabens N, Peris P, Pons F, Martinez de Osaba MJ, et al. Bone mass and mineral metabolism in liver transplant patients treated with FK506 or cyclosporine A. *Calcif Tissue Int.* 2001 Feb;68(2):83-6.

- 99.Goffin E, Devogelaer JP, Depresseux G, Squifflet JP, Pirson Y. Osteoporosis after organ transplantation. *Lancet*. 2001 May 19;357(9268):1623.
- 100.Mart G, Gomez R, Jodar E, Loinaz C, Moreno E, Hawkins E. Long-term follow-up of bone mass after orthotopic liver transplantation: effect of steroid withdrawal from the immunosuppressive regimen. *Osteoporos Int*. 2002;13(2):147-50.
- 101.Shane E, Rivas M, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, Kuiper J, et al. Fracture after cardiac transplantation: a prospective longitudinal study. *J Clin Endocrinol Metab*. 1996 May;81(5):1740-6.
- 102.Shane E, Papadopoulos A, Staron RB, Addesso V, Donovan D, McGregor C, et al. Bone loss and fracture after lung transplantation. *Transplantation*. 1999 Jul 27;68(2):220-7.
- 103.Epstein S. Post-transplantation bone disease: the role of immunosuppressive agents and the skeleton. *J Bone Miner Res*. 1996 Jan;11(1):1-7.
- 104.Maalouf NM, Shane E. Osteoporosis after solid organ transplantation. *J Clin Endocrinol Metab*. 2005 Apr;90(4):2456-65.
- 105.Bone histology in renal transplant patients receiving cyclosporin. *Lancet*. 1988 May 7;1(8593):1048-9.
- 106.Thiebaud D, Krieg MA, Gillard-Berguer D, Jacquet AF, Goy JJ, Burckhardt P. Cyclosporine induces high bone turnover and may contribute to bone loss after heart transplantation. *Eur J Clin Invest*. 1996 Jul;26(7):549-55.
- 107.Madersbacher S, Ludvik G, Stulnig T, Grunberger T, Maier U. The impact of liver transplantation on endocrine status in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1996 Apr;44(4):461-6.
- 108.Clarke BL, Khosla S. Androgens and bone. *Steroids*. 2009 Mar;74(3):296-305.
- 109.Karim N, MacDonald D, Dolan AL, Fogelman I, Wierzbicki AS, Hampson G. The relationship between gonadotrophins, gonadal hormones and bone mass in men. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 2008 Jan;68(1):94-101.
- 110.Shane E, Rosen HN. Osteoporosis after solid organ or stem cell transplantation. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate. Waltham, MA.; 2009.
- 111.Goodman GR, Dissanayake IR, Sodam BR, Gorodetsky E, Lu J, Ma YF, et al. Immunosuppressant use without bone loss--implications for bone loss after transplantation. *J Bone Miner Res*. 2001 Jan;16(1):72-8.
- 112.Cohen A, Ebeling, P, Sprague, S, and Shane, E. Transplantation Osteoporosis. *Primer on the Metabolic Bone Diseases and Disorders of Mineral Metabolism*, sixth edition. American Society of Bone and Mineral Research 2006; 56:302. .
- 113.Cohen A, Addesso V, McMahon DJ, Staron RB, Namerow P, Maybaum S, et al. Discontinuing antiresorptive therapy one year after cardiac transplantation: effect on bone density and bone turnover. *Transplantation*. 2006 Mar 15;81(5):686-91.
- 114.Bikle DD, Gee E, Halloran B, Kowalski MA, Ryzen E, Haddad JG. Assessment of the free fraction of 25-hydroxyvitamin D in serum and its regulation by albumin and the vitamin D-binding protein. *J Clin Endocrinol Metab*. 1986 Oct;63(4):954-9.
- 115.Bikle DD, Halloran BP, Gee E, Ryzen E, Haddad JG. Free 25-hydroxyvitamin D levels are normal in subjects with liver disease and reduced total 25-hydroxyvitamin D levels. *J Clin Invest*. 1986 Sep;78(3):748-52.
- 116.Compston JE. Hepatic osteodystrophy: vitamin D metabolism in patients with liver disease. *Gut*. 1986 Sep;27(9):1073-90.

- 117.Crawford BA, Labio ED, Strasser SI, McCaughan GW. Vitamin D replacement for cirrhosis-related bone disease. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*. 2006 Dec;3(12):689-99.
- 118.Skinner RK, Sherlock S, Long RG, Willis MR. 25-Hydroxylation of vitamin D in primary biliary cirrhosis. *Lancet*. 1977 Apr 2;1(8014):720-1.
- 119.Plourde V, Gascon-Barre M, Coulombe PA, Vallieres S, Huet PM. Hepatic handling of vitamin D3 in micronodular cirrhosis: a structure-function study in the rat. *J Bone Miner Res*. 1988 Aug;3(4):461-71.
- 120.Fraser DR. The physiological economy of vitamin D. *Lancet*. 1983 Apr 30;1(8331):969-72.
- 121.American Gastroenterological Association medical position statement: osteoporosis in hepatic disorders. *Gastroenterology*. 2003 Sep;125(3):937-40.
- 122.Crawford BA, Kam C, Donaghy AJ, McCaughan GW. The heterogeneity of bone disease in cirrhosis: a multivariate analysis. *Osteoporos Int*. 2003 Dec;14(12):987-94.
- 123.Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Lawson N, Hosking DJ. The relationship between vitamin D and parathyroid hormone: calcium homeostasis, bone turnover, and bone mineral density in postmenopausal women with established osteoporosis. *Bone*. 2004 Jul;35(1):312-9.
- 124.Dibble JB, Sheridan P, Hampshire R, Hardy GJ, Losowsky MS. Evidence for secondary hyperparathyroidism in the osteomalacia associated with chronic liver disease. *Clin Endocrinol (Oxf)*. 1981 Oct;15(4):373-83.
- 125.Gong G, Stern HS, Cheng SC, Fong N, Mordeson J, Deng HW, et al. The association of bone mineral density with vitamin D receptor gene polymorphisms. *Osteoporos Int*. 1999;9(1):55-64.
- 126.Guardiola J, Xiol X, Sallie R, Nolla JM, Roig-Escofet D, Jaurrieta E, et al. Influence of the vitamin D receptor gene polymorphism on bone loss in men after liver transplantation. *Ann Intern Med*. 1999 Nov 16;131(10):752-5.
- 127.Matloff DS, Kaplan MM, Neer RM, Goldberg MJ, Bitman W, Wolfe HJ. Osteoporosis in primary biliary cirrhosis: effects of 25-hydroxyvitamin D3 treatment. *Gastroenterology*. 1982 Jul;83(1 Pt 1):97-102.
- 128.Herlong HF, Recker RR, Maddrey WC. Bone disease in primary biliary cirrhosis: histologic features and response to 25-hydroxyvitamin D. *Gastroenterology*. 1982 Jul;83(1 Pt 1):103-8.
- 129.Shiomi S, Masaki K, Habu D, Takeda T, Nishiguchi S, Kuroki T, et al. Calcitriol for bone disease in patients with cirrhosis of the liver. *J Gastroenterol Hepatol*. 1999 Jun;14(6):547-52.
- 130.Hay JE. Bone disease in cholestatic liver disease. *Gastroenterology*. 1995 Jan;108(1):276-83.
- 131.Bikle DD. Vitamin D insufficiency/deficiency in gastrointestinal disorders. *J Bone Miner Res*. 2007 Dec;22 Suppl 2:V50-4.
- 132.Magkos F, Manios Y, Babaroutsi E, Sidossis LS. Development and validation of a food frequency questionnaire for assessing dietary calcium intake in the general population. *Osteoporos Int*. 2006 Feb;17(2):304-12.
- 133.Genant HK, Wu CY, van Kuijk C, Nevitt MC. Vertebral fracture assessment using a semiquantitative technique. *J Bone Miner Res*. 1993 Sep;8(9):1137-48.
- 134.Monegal A, Guanabens N, Suarez MJ, Suarez F, Clemente G, Garcia-Gonzalez M, et al. Pamidronate in the prevention of bone loss after liver transplantation: a randomized controlled trial. *Transpl Int*. 2009 Feb;22(2):198-206.

- 135.Bodingbauer M, Wekerle T, Pakrah B, Roschger P, Peck-Radosavljevic M, Silberhumer G, et al. Prophylactic bisphosphonate treatment prevents bone fractures after liver transplantation. *Am J Transplant*. 2007 Jul;7(7):1763-9.
- 136.Millonig G, Graziadei IW, Eichler D, Pfeiffer KP, Finkenstedt G, Muehllehner P, et al. Alendronate in combination with calcium and vitamin D prevents bone loss after orthotopic liver transplantation: a prospective single-center study. *Liver Transpl*. 2005 Aug;11(8):960-6.
- 137.Crawford BA, Kam C, Pavlovic J, Byth K, Handelsman DJ, Angus PW, et al. Zoledronic acid prevents bone loss after liver transplantation: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Ann Intern Med*. 2006 Feb 21;144(4):239-48.
- 138.Atamaz F, Hepguler S, Akyildiz M, Karasu Z, Kilic M. Effects of alendronate on bone mineral density and bone metabolic markers in patients with liver transplantation. *Osteoporos Int*. 2006;17(6):942-9.
- 139.Valero MA, Loinaz C, Larrodera L, Leon M, Moreno E, Hawkins F. Calcitonin and bisphosphonates treatment in bone loss after liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 1995 Jul;57(1):15-9.
- 140.Riemens SC, Oostdijk A, van Doormaal JJ, Thijn CJ, Drent G, Piers DA, et al. Bone loss after liver transplantation is not prevented by cyclical etidronate, calcium and alphacalcidol. The Liver Transplant Group, Groningen. *Osteoporos Int*. 1996;6(3):213-8.
- 141.Hay JE, Malinchoc M, Dickson ER. A controlled trial of calcitonin therapy for the prevention of post-liver transplantation atraumatic fractures in patients with primary biliary cirrhosis and primary sclerosing cholangitis. *J Hepatol*. 2001 Feb;34(2):292-8.
- 142.Reeves HL, Francis RM, Manas DM, Hudson M, Day CP. Intravenous bisphosphonate prevents symptomatic osteoporotic vertebral collapse in patients after liver transplantation. *Liver Transpl Surg*. 1998 Sep;4(5):404-9.
- 143.Dodidou P, Bruckner T, Hosch S, Haass M, Klar E, Sauer P, et al. Better late than never? Experience with intravenous pamidronate treatment in patients with low bone mass or fractures following cardiac or liver transplantation. *Osteoporos Int*. 2003 Jan;14(1):82-9.
- 144.Pennisi P, Trombetti A, Giostra E, Mentha G, Rizzoli R, Fiore CE. Pamidronate and osteoporosis prevention in liver transplant recipients. *Rheumatol Int*. 2007 Jan;27(3):251-6.
- 145.Misof BM, Bodingbauer M, Roschger P, Wekerle T, Pakrah B, Haas M, et al. Short-term effects of high-dose zoledronic acid treatment on bone mineralization density distribution after orthotopic liver transplantation. *Calcif Tissue Int*. 2008 Sep;83(3):167-75.
- 146.Cejka D, Benesch T, Krestan C, Roschger P, Klaushofer K, Pietschmann P, et al. Effect of teriparatide on early bone loss after kidney transplantation. *Am J Transplant*. 2008 Sep;8(9):1864-70.
- 147.Black DM, Palermo L, Nevitt MC, Genant HK, Christensen L, Cummings SR. Defining incident vertebral deformity: a prospective comparison of several approaches. The Study of Osteoporotic Fractures Research Group. *J Bone Miner Res*. 1999 Jan;14(1):90-101.
- 148.Compston JE, Greer S, Skingle SJ, Stirling DM, Price C, Friend PJ, et al. Early increase in plasma parathyroid hormone levels following liver transplantation. *J Hepatol*. 1996 Nov;25(5):715-8.

- 149.Sahota O, Munday MK, San P, Godber IM, Hosking DJ. Vitamin D insufficiency and the blunted PTH response in established osteoporosis: the role of magnesium deficiency. *Osteoporos Int.* 2006;17(7):1013-21.
- 150.Vieth R, Ladak Y, Walfish PG. Age-related changes in the 25-hydroxyvitamin D versus parathyroid hormone relationship suggest a different reason why older adults require more vitamin D. *J Clin Endocrinol Metab.* 2003 Jan;88(1):185-91.
- 151.Lips P. Vitamin D deficiency and secondary hyperparathyroidism in the elderly: consequences for bone loss and fractures and therapeutic implications. *Endocr Rev.* 2001 Aug;22(4):477-501.
- 152.Souberbielle JC, Cormier C, Kindermans C, Gao P, Cantor T, Forette F, et al. Vitamin D status and redefining serum parathyroid hormone reference range in the elderly. *J Clin Endocrinol Metab.* 2001 Jul;86(7):3086-90.
- 153.Steingrimsdottir L, Gunnarsson O, Indridason OS, Franzson L, Sigurdsson G. Relationship between serum parathyroid hormone levels, vitamin D sufficiency, and calcium intake. *Jama.* 2005 Nov 9;294(18):2336-41.
- 154.Conigrave AD, Quinn SJ, Brown EM. L-amino acid sensing by the extracellular Ca²⁺-sensing receptor. *Proc Natl Acad Sci U S A.* 2000 Apr 25;97(9):4814-9.
- 155.Patel S, Hyer S, Barron J. Glomerular filtration rate is a major determinant of the relationship between 25-hydroxyvitamin D and parathyroid hormone. *Calcif Tissue Int.* 2007 Apr;80(4):221-6.
- 156.Shane E, Rivas M, McMahon DJ, Staron RB, Silverberg SJ, Seibel MJ, et al. Bone loss and turnover after cardiac transplantation. *J Clin Endocrinol Metab.* 1997 May;82(5):1497-506.
- 157.Garnero P, Darte C, Delmas PD. A model to monitor the efficacy of alendronate treatment in women with osteoporosis using a biochemical marker of bone turnover. *Bone.* 1999 Jun;24(6):603-9.
- 158.Shane E, Rodino MA, McMahon DJ, Addezzo V, Staron RB, Seibel MJ, et al. Prevention of bone loss after heart transplantation with antiresorptive therapy: a pilot study. *J Heart Lung Transplant.* 1998 Nov;17(11):1089-96.
- 159.Kim SW, Park DJ, Park KS, Kim SY, Cho BY, Lee HK, et al. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict bone mineral density response to antiresorptive therapy in Korean postmenopausal women with osteoporosis. *Endocr J.* 2005 Dec;52(6):667-74.
- 160.Greenspan SL, Parker RA, Ferguson L, Rosen HN, Maitland-Ramsey L, Karpf DB. Early changes in biochemical markers of bone turnover predict the long-term response to alendronate therapy in representative elderly women: a randomized clinical trial. *J Bone Miner Res.* 1998 Sep;13(9):1431-8.
- 161.Ravn P, Clemmesen B, Christiansen C. Biochemical markers can predict the response in bone mass during alendronate treatment in early postmenopausal women. Alendronate Osteoporosis Prevention Study Group. *Bone.* 1999 Mar;24(3):237-44.
- 162.Monegal A, Navasa M, Peris P, Alvarez L, Pons F, Rodes J, et al. Serum osteoprotegerin and its ligand in cirrhotic patients referred for orthotopic liver transplantation: relationship with metabolic bone disease. *Liver Int.* 2007 May;27(4):492-7.
- 163.Moschen AR, Kaser A, Stadlmann S, Millonig G, Kaser S, Muhllechner P, et al. The RANKL/OPG system and bone mineral density in patients with chronic liver disease. *J Hepatol.* 2005 Dec;43(6):973-83.
- 164.Fabrega E, Orive A, Garcia-Unzueta M, Amado JA, Casafont F, Pons-Romero F. Osteoprotegerin and receptor activator of nuclear factor-kappaB ligand system in

the early post-operative period of liver transplantation. Clin Transplant. 2006 May-Jun;20(3):383-8.

165.Malyszko J, Malyszko JS, Wolczynski S, Mysliwiec M. Osteoprotegerin and its correlations with new markers of bone formation and bone resorption in kidney transplant recipients. Transplant Proc. 2003 Sep;35(6):2227-9.

166.Fahrleitner A, Prenner G, Leb G, Tscheliessnigg KH, Piswanger-Solkner C, Obermayer-Pietsch B, et al. Serum osteoprotegerin is a major determinant of bone density development and prevalent vertebral fracture status following cardiac transplantation. Bone. 2003 Jan;32(1):96-106.

167.Dobnig H, Hofbauer LC, Viereck V, Obermayer-Pietsch B, Fahrleitner-Pammer A. Changes in the RANK ligand/osteoprotegerin system are correlated to changes in bone mineral density in bisphosphonate-treated osteoporotic patients. Osteoporos Int. 2006;17(5):693-703.

168.Anastasilakis AD, Goulis DG, Polyzos SA, Gerou S, Koukoulis G, Kita M, et al. Serum osteoprotegerin and RANKL are not specifically altered in women with postmenopausal osteoporosis treated with teriparatide or risedronate: a randomized, controlled trial. Horm Metab Res. 2008 Apr;40(4):281-5.

169.Snyder P. Clinical features and diagnosis of male hypogonadism. In: UpToDate, Basow, DS (Ed), UpToDate. Waltham, MA.; 2009.

170.Handelsman DJ, Strasser S, McDonald JA, Conway AJ, McCaughan GW. Hypothalamic-pituitary-testicular function in end-stage non-alcoholic liver disease before and after liver transplantation. Clin Endocrinol (Oxf). 1995 Sep;43(3):331-7.

171.Foresta C, Schipilliti M, Ciarleglio FA, Lenzi A, D'Amico D. Male hypogonadism in cirrhosis and after liver transplantation. J Endocrinol Invest. 2008 May;31(5):470-8.

172.Ringstrom SJ, Schwartz NB. Differential effect of glucocorticoids on synthesis and secretion of luteinizing hormone (LH) and follicle stimulating hormone (FSH). J Steroid Biochem. 1987;27(1-3):625-30.

173.MacAdams MR, White RH, Chipps BE. Reduction of serum testosterone levels during chronic glucocorticoid therapy. Ann Intern Med. 1986 May;104(5):648-51.

174.Fleischer J, McMahon DJ, Hembree W, Addesso V, Longcope C, Shane E. Serum testosterone levels after cardiac transplantation. Transplantation. 2008 Mar 27;85(6):834-9.

175.Sikka SC, Bhasin S, Coy DC, Koyle MA, Swerdloff RS, Rajfer J. Effects of cyclosporine on the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in the male rat: mechanism of action. Endocrinology. 1988 Aug;123(2):1069-74.

176.Seethalakshmi L, Flores C, Carboni AA, Bala R, Diamond DA, Menon M. Cyclosporine: its effects on testicular function and fertility in the prepubertal rat. J Androl. 1990 Jan-Feb;11(1):17-24.

177.Samojlik E, Kirschner MA, Ribot S, Szmaj E. Changes in the hypothalamic-pituitary-gonadal axis in men after cadaver kidney transplantation and cyclosporine therapy. J Androl. 1992 Jul-Aug;13(4):332-6.

178.Kantarci G, Sahin S, Uras AR, Ergin H. Effects of different calcineurin inhibitors on sex hormone levels in transplanted male patients. Transplant Proc. 2004 Jan-Feb;36(1):178-9.

179.Rejnmark L, Vestergaard P, Heickendorff L, Andreasen F, Mosekilde L. Loop diuretics increase bone turnover and decrease BMD in osteopenic postmenopausal women: results from a randomized controlled study with bumetanide. J Bone Miner Res. 2006 Jan;21(1):163-70.

Este trabajo ha dado lugar a las siguientes comunicaciones:

-Niveles de RANK-L y Osteoprotegerina séricos en receptores de trasplante hepático: relación con la densidad mineral ósea y marcadores de remodelado óseo. G Martínez, S Guadalix, C Vargas, M Gómez-Juaristi, E Jódar, JC Meneu, E Moreno y F Hawkins. Endocrinol Nutr 2006; 53:107. 48º Congreso Nacional de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición, Sevilla 2006.

-Effect of Risedronate on bone loss associated with liver transplantation. S Guadalix, M Gomez-Juaristi, G Martinez, C Vargas, J Meneu, A de Lozar, E Jodar, E Moreno, F Hawkins. J Bone Miner Res 2007;22(Suppl 1):S357. 29th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research, Honolulu, September 2007. Hawaii.(USA).

-Tratamiento controlado con Risedronato en pacientes trasplantados hepáticos con osteopenia: efectos en la densidad mineral ósea y en los marcadores de remodelado óseo. S Guadalix, M Gómez-Juaristi, G Martínez, C Vargas, S Azriel, E Jodar, A Moreno, E Moreno, F Hawkins. Rev Esp Enf Metab Oseas 2007;16(5):85. Comunicación oral. XII Congreso de la SEIOMM, Octubre 2007. Valencia.

-Risedronato en trasplantados hepáticos: efectos sobre la densidad mineral ósea y marcadores de remodelado. S Guadalix, B Cobaleda, G Martínez, M Calatayud, C Vargas, E Jódar, E Moreno, F Hawkins. Endocrinol Nutr. 2008;55(Supl 5):103.50º Congreso de la Sociedad Española de Endocrinología y Nutrición. Bilbao 2008.

-Bone turnover after liver transplantation: relative contribution of bone markers and osteoprotegerin/RANK-Ligand system. G Martínez, S Guadalix, C Vargas, B Cobaleda, B Canillas, E Jodar, J Meneu, E Moreno, F Hawkins. Calcified Tissue 2008;82(Supl 1):S87. ECTS 35 th European Symposium on Calcified Tissues. Barcelona 2008.

-Effect of Risedronate in liver transplantation patients with low bone mass. S.Guadalix, G. Martínez, B. Cobaleda, C. Vargas, D. Lora, E. Jódar, J. Meneu, E.Moreno, F. Hawkins. J Bone Miner Res 2008;23(Suppl):S228. 30th Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Montreal, Septiembre 2008. Canadá.

-Trasplante hepático y osteopenia: resultados preliminares tras un año de tratamiento controlado con Risedronato. S. Guadalix, B. Cobaleda, G. Martínez, C. Vargas, E. Jódar, D. Lora, M. Calatayud, E .Moreno, F. Hawkins. Rev Esp Enf Metab Oseas 2008;17(6):123. Comunicación oral. XIII Congreso de la SEIOMM, Noviembre 2008.Oviedo.

-One year treatment with Risedronate prevents bone loss at femoral neck in patients with liver transplant and low bone mass. S. Guadalix, G. Martinez, B. Cobaleda, C. Vargas, D. Lora, M. Calatayud, E. Moreno, F. Hawkins. 91st Annual Meeting Endocrine Society. Washington, Junio 2009.

-Risedronate in Liver Transplantation patients with low bone mass. Results after one year of treatment. S. Guadalix, G. Martinez, C. Vargas, J. Meneu, E. Moreno, F. Hawkins. J Bone Miner Res 24 (Suppl 1). 31st Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research. Denver, Septiembre 2009. Available at <http://www.asbmr.org/Meetings/AnnualMeeting/AbstractDetail>. Accessed October 17, 2009.

BECAS Y PREMIOS

-Beca Procter and Gamble para asistir al 29th *Annual Meeting of the American Society for Bone and Mineral Research* por el póster: Effect of Risedronate on bone loss associated with liver transplantation. S Guadalix, M Gomez-Juaristi, G Martinez, C Vargas, J Meneu, A de Lozar, E Jodar, E Moreno, F Hawkins. (publicada la concesión de becas en Rev Esp Enf Metab Oseas 2007;16(5):111)

-Premio “Investigador Joven 2007” a la Comunicación oral: Tratamiento controlado con Risedronato en pacientes trasplantados hepáticos con osteopenia: efectos en la densidad mineral ósea y en los marcadores de remodelado óseo. S Guadalix, M Gómez-Juaristi, G Martínez, C Vargas, S Azriel, E Jódar, A Moreno, E Moreno, F Hawkins. Otorgado en el XII Congreso de la SEIOMM (Sociedad Española de investigaciones óseas y metabolismo mineral). Octubre 2007.